© Коллектив авторов, 2021

Шевченко А.В.¹, Прокофьев В.Ф.¹, Коненков В.И.¹, Черных В.В.²,
Ермакова О.В.², Трунов А.Н.²**Сравнительный анализ полиморфизма генов цитокинов
IL1B (rs1143627), *IL4* (rs2243250), *IL6* (rs1800795),
IL8 (rs4073), *IL10* (rs1800896, rs1800872),
IL17A (rs227593) и их комплексов у пациентов
с первичной открытоугольной формой глаукомы
относительно здоровых лиц европеоидного населения
Западной Сибири**¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», 630060, г. Новосибирск, Российская Федерация² Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирский филиал, 630096, г. Новосибирск, Российская Федерация**Резюме****Введение.** Анализ взаимосвязи между полиморфизмом генов цитокинов и развитием различных форм глаукомы в последнее время стал одной из значимых тем исследований.**Цель** исследования – сравнительный анализ генотипов генов *IL1B* (rs1143627), *IL4* (rs2243250), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800896), *IL10* (rs1800872), *IL17A* (rs227593) и их комплексов у пациентов с первичной открытоугольной формой глаукомы (ПОУГ) относительно здоровых лиц для выявления связи с заболеванием.**Материал и методы.** Обследованы 99 пациентов с диагнозом II стадии ПОУГ. В группу сравнения были включены 100 человек. Однонуклеотидные полиморфизмы исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера с учетом поправки Бонферрони.**Результаты.** Снижена частота минорного генотипа *IL1B*-31*CC, генотипа дикого типа *IL8*-251*TT и комплексного генотипа *IL8*-251*TT:*IL17*-197*AA. Выявлены различия в распределении позитивно и негативно ассоциированных с патологией генотипов в группах мужчин и женщин.**Заключение.** Проведенный анализ позволил выявить особенности распределения частот генотипов исследуемых генов, связанных с развитием заболевания.**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; гены цитокинов; комплексные генотипы; однонуклеотидные полиморфизмы

Статья получена 12.02.2021. Принята в печать 16.05.2021.

Для цитирования: Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Черных В.В., Ермакова О.В., Трунов А.Н. Сравнительный анализ полиморфизма генов цитокинов *IL1B* (rs1143627), *IL4* (rs2243250), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800896, rs1800872), *IL17A* (rs227593) и их комплексов у пациентов с первичной открытоугольной формой глаукомы относительно здоровых лиц европеоидного населения Западной Сибири. Иммунология. 2021; 42 (3): 211–221. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-211-221>**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Шевченко Алла Владимировна –
доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории клинической
иммуногенетики
НИИ клинической
и экспериментальной лимфологии –
филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский
центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения РАН»,
Новосибирск, Российская Федерация
E-mail: shalla64@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

Shevchenko A.V.¹, Prokof'ev V.F.¹, Kononov V.I.¹, Chernykh V.V.²,
Ermakova O.V.², Trunov A.N.²

Analysis of *IL1B* (rs1143627), *IL4* (rs2243250), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800896, rs1800872), *IL17A* (rs227593) cytokines genes polymorphism and its complex genotypes among Caucasian patients of Western Siberia with primary open-angle glaucoma

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 630060, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk Branch of The academician S.N. Fyodorov Federal State Institution «Intersectoral Research and Technology Complex Eye Microsurgery», Ministry of Health of the Russian Federation, 630096, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Introduction. The significance of the relationship between cytokine genes polymorphism and the development of various forms of glaucoma has recently become one of the significant research topics.

Aim of the study – the analysis of promoter polymorphism of cytokine genes *IL1B* (rs1143627), *IL4* (rs2243250), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800896), *IL10* (rs1800872), *IL17A* (rs227593) and its complex in a group of patients with primary open-angle glaucoma (POAG) relatively healthy individuals to identify the association with the disease.

Material and methods. 99 patients with stage II POAG were examined. The comparison group included 100 people. Single-nucleotide polymorphism was studied by Real-Time PCR with SYBR Green I. Significance of differences in alternative groups was determined using 2-sided Fisher's exact test with Bonferroni correction.

Results. *IL1B*-31*CC minor genotype, *IL8*-251*TT wild type genotype and *IL8*-251*TT:*IL17*-197*AA complex genotype are decrease in patients. Frequency distribution differences of positively and negatively associated genotypes with pathology in groups of men and women were revealed.

Conclusion. The analysis made it possible to identify the features of the frequency distribution of the genotypes of the studied genes associated with the development of the disease.

Keywords: primary open-angle glaucoma; cytokines genes; complex genotypes; single nucleotide polymorphism

Received 12.02.2021. Accepted 16.05.2021.

For citation: Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Kononov V.I., Chernykh V.V., Ermakova O.V., Trunov A.N. Analysis of *IL1B* (rs1143627), *IL4* (rs2243250), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800896, rs1800872), *IL17A* (rs227593) cytokines genes polymorphism and its complex genotypes among Caucasian patients of Western Siberia with primary open-angle glaucoma. *Immunologiya*. 2021; 42 (3): 211–21. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-211-221> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence

Alla V. Shevchenko – Dr.Sci., PhD,
Leader Researcher,
Laboratory
of Clinical Immunogenetics,
Research Institute of Clinical
and Experimental Lymphology –
Branch of the Institute
of Cytology and Genetics,
Siberian Branch
of Russian Academy of Sciences,
Novosibirsk, Russian Federation
E-mail: shalla64@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

Введение

Глаукома – сложное дегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей и избирательной потерей ганглиозных клеток сетчатки (RGC), вследствие которой у пожилых людей наступает необратимая потеря зрения, а в запущенных случаях – слепота. Это хроническое заболевание имеет много общего с другими нейродегенеративными заболеваниями центральной нервной системы, такими, как, например, болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и др. Их объединяет множество факторов; основные

из них – возрастной характер заболевания, имеющего длительный период развития, типичные механизмы гибели нервных клеток, разрушение определенного вида нейронов. При развитии глаукомы происходит дегенерация зрительного нерва, которая характеризуется дефектами поля зрения и обычно связана с повышенным внутриглазным давлением (ВГД) [1–3]. Многочисленными исследованиями доказана роль нейровоспаления в патогенезе БА и БП, показано важное значение цитокинов в их развитии [4]. В целом ряде исследований были продемонстрированы аномально повышенные

уровни воспалительных цитокинов. Показано, что активированные клетки микроглии участвуют в секреции провоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухолей α (ФНО α), способствуя прогрессированию нейровоспаления [4]. Аналогично выявлено изменение уровня цитокинов в водянистой влаге и в стекловидном теле у пациентов с глаукомой по сравнению с контрольной группой [5, 6]. Поэтому исследование иммунологических факторов в развитии глаукомной оптической нейропатии, включая цитокины, в последнее время актуально [6, 7]. Принимая во внимание потенциальное сходство механизмов, ведущих к развитию нейродегенеративных расстройств [3, 4, 8], некоторые исследователи предположили, что индивидуальная вариабельность уровней продукции цитокинов, хемокинов и ростовых факторов может быть обусловлена полиморфизмом регуляторных участков кодирующих генов [6, 7, 9]. Исходя из этого в последние годы начаты активные исследования взаимосвязи между генетическим полиморфизмом генов цитокинов и развитием различных форм глаукомы.

Целью нашей работы был сравнительный анализ генотипов генов *IL1* (rs1143627), *IL4* (rs2243250),

IL6 (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800896), *IL10* (rs1800872), *IL17A* (rs227593) и их комплексов у пациентов с первичной открытоугольной формой глаукомы (ПОУГ) относительно здоровых лиц для выявления связи с заболеванием.

Материал и методы

Пациенты. В рамках настоящего исследования были обследованы 99 пациентов с диагнозом II стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ, МКБ-10), обратившихся за специализированной офтальмологической помощью, которые составили основную группу (52 мужчины, 47 женщин). Средний возраст обследованных лиц основной группы – $62,8 \pm 4,3$ года. Диагноз ПОУГ был выставлен на основании клинко-офтальмологического и инструментального обследования, которое включало проведение бинокулярной офтальмоскопии, сферопериметрии, эхоофтальмографии, оптической когерентной томографии, тонометрии и определения остроты зрения. В группу сравнения были включены 100 человек (19 мужчин, 81 женщина).

Критерий включения в группу сравнения – отсутствие у обследуемых лиц диагноза ПОУГ. Средний воз-

Таблица 1. Распределение частот генотипов анализируемых генов цитокинов в группах пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и в группе сравнения

Полиморфная позиция	Генотип	Пациенты с ПОУГ ($n = 99$)	Группа сравнения ($n = 100$)	ОШ	ОШ_ДИ95	P_tmF2	P_COR
<i>IL1B-31</i>	TT	42 (42,42)	29 (29,00)	1,80	1,00–3,25	0,0551	0,1654
	TC	44 (44,44)	43 (43,00)	1,06	0,61–1,86	0,8868	2,6603
	CC	13 (13,13)	28 (28,00)	0,39	0,19–0,81	0,0136	0,0407
<i>IL4-590</i>	CC	65 (65,66)	60 (60,00)	1,27	0,72–2,27	0,4641	1,3923
	CT	29 (29,29)	30 (30,00)	0,97	0,53–1,78	1,0000	1,0000
	TT	5 (5,05)	10 (10,00)	0,48	0,16–1,46	0,2828	0,8483
<i>IL6-174</i>	GG	27 (27,55)	30 (30,00)	0,89	0,48–1,64	0,7547	2,2642
	GC	56 (57,14)	45 (45,00)	1,63	0,93–2,86	0,0908	0,2725
	CC	15 (15,31)	25 (25,00)	0,54	0,27–1,11	0,1113	0,3340
<i>IL8-251</i>	TT	31 (31,31)	49 (50,00)	0,46	0,26–0,81	0,0091	0,0272
	TA	51 (51,52)	37 (37,76)	1,75	0,99–3,09	0,0627	0,1881
	AA	17 (17,17)	12 (12,24)	1,49	0,67–3,30	0,4218	1,2654
<i>IL10-592</i>	CC	46 (46,46)	55 (55,00)	0,71	0,41–1,24	0,2578	0,7735
	CA	48 (48,48)	40 (40,00)	1,41	0,81–2,48	0,2550	0,7649
	AA	5 (5,05)	5 (5,00)	1,01	0,28–3,61	1,0000	1,0000
<i>IL10-1082</i>	AA	34 (34,34)	36 (36,00)	0,93	0,52–1,66	0,8822	2,6466
	AG	55 (55,56)	50 (50,00)	1,25	0,72–2,18	0,4788	1,4364
	GG	10 (10,10)	14 (14,00)	0,69	0,29–1,64	0,5146	1,5439
<i>IL17-197</i>	GG	48 (48,48)	36 (36,00)	1,67	0,95–2,95	0,0858	0,2574
	GA	42 (42,42)	47 (47,00)	0,83	0,47–1,45	0,5694	1,7081
	AA	9 (9,09)	17 (17,00)	0,49	0,21–1,16	0,1400	0,4199

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–5: ОШ – отношение шансов; ОШ_ДИ95 – 95 % доверительный интервал для ОШ; P_tmF2 – статистическая значимость по двустороннему варианту точного метода Фишера; P_COR – скорректированное значение P_tmF2 (с учетом поправки Бонферрони).

Таблица 2. Комплексные генотипы, негативно ассоциированные с первичной открытоугольной глаукомой

Полиморфная позиция	Генотип	Пациенты с ПОУГ (n = 99)	Группа сравнения (n = 100)	ОШ	ОШ_ДИ95	P_tmF2	P_COR
<i>IL1B-31:IL8-251</i>	<i>TC-TT</i>	12 (12,12)	23 (23,47)	0,45	0,21–0,96	0,0417	0,3749
<i>IL1B-31:IL8-251</i>	<i>CC-TT</i>	2 (2,02)	11 (11,22)	0,16	0,04–0,76	0,0101	0,0906
<i>IL1B-31:IL10-592</i>	<i>CC-CC</i>	5 (5,05)	17 (17,00)	0,26	0,09–0,73	0,0115	0,1032
<i>IL1B-31:IL10-1082</i>	<i>CC-AG</i>	4 (4,04)	16 (16,00)	0,22	0,07–0,69	0,0081	0,0727
<i>IL6-174:IL8-251</i>	<i>GG-TT</i>	7 (7,14)	18 (18,37)	0,34	0,14–0,86	0,0306	0,2758
<i>IL6-174:IL17-197</i>	<i>CC-GA</i>	3 (3,06)	11 (11,00)	0,26	0,07–0,95	0,0490	0,4410
<i>IL8-251:IL10-592</i>	<i>TT-CC</i>	14 (14,14)	29 (29,59)	0,39	0,19–0,80	0,0098	0,0885
<i>IL8-251:IL17-197</i>	<i>TT-AA</i>	2 (2,02)	12 (12,24)	0,15	0,03–0,68	0,0054	0,0489
<i>IL1B-31:IL4-590:IL10-592</i>	<i>CC-CC-CC</i>	2 (2,02)	10 (10,00)	0,19	0,04–0,87	0,0330	0,7599
<i>IL1B-31:IL4-590:IL10-1082</i>	<i>CC-CC-AG</i>	2 (2,02)	11 (11,00)	0,17	0,04–0,77	0,0184	0,4419
<i>IL1B-31:IL6-174:IL10-592</i>	<i>CC-GC-CC</i>	2 (2,04)	10 (10,00)	0,19	0,04–0,88	0,0331	0,7943
<i>IL1B-31:IL10-592:IL10-1082</i>	<i>CC-CC-AG</i>	1 (1,01)	12 (12,00)	0,07	0,01–0,59	0,0025	0,0559
<i>IL1B-31:IL10-592:IL17-197</i>	<i>CC-CC-GA</i>	1 (1,01)	8 (8,00)	0,12	0,01–0,96	0,0349	0,8376
<i>IL4-590:IL8-251:IL10-592</i>	<i>CC-TT-CC</i>	10 (10,10)	20 (20,41)	0,44	0,19–0,99	0,0492	1,1325
<i>IL4-590:IL8-251:IL17-197</i>	<i>CC-TT-AA</i>	1 (1,01)	8 (8,16)	0,11	0,01–0,94	0,0185	0,4430
<i>IL6-174:IL10-592:IL17-197</i>	<i>CC-CC-GA</i>	1 (1,02)	8 (8,00)	0,12	0,01–0,97	0,0349	0,8036
<i>IL8-251:IL10-592:IL10-1082</i>	<i>TT-CC-AG</i>	4 (4,04)	12 (12,24)	0,30	0,09–0,97	0,0397	0,8733
<i>IL8-251:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>TT-AG-AA</i>	0 (0,00)	8 (8,16)	0,10	0,01–0,81	0,0032	0,0808
<i>IL1B-31:IL4-590:IL10-592:IL10-1082</i>	<i>CC-CC-CC-AG</i>	0 (0,00)	7 (7,00)	0,12	0,01–0,96	0,0140	0,6448
<i>IL1B-31:IL6-174:IL10-592:IL10-1082</i>	<i>CC-GC-CC-AG</i>	0 (0,00)	7 (7,00)	0,12	0,01–0,97	0,0140	0,7017

раст лиц группы сравнения – $63,5 \pm 0,4$ года. Пациенты обеих групп были представителями европеоидного русскоязычного населения России, родившимися на ее территории, идентифицирующими себя и свои предков как «русские».

Критерии исключения для обеих обследованных групп: воспалительные заболевания глаза любой этиологии, непролиферативная или пролиферативная диабетическая ретинопатия, неоваскулярная глаукома, увеит, гемофтальм. Кроме того, из исследования исключались пациенты, у которых были выявлены аутоиммунные и опухолевые заболевания любого органа или системы, сахарного диабета.

Методы исследования. Однуклеотидные полиморфизмы (SNP – single nucleotide polymorphism) генов *IL1B -31 C>T* (rs1143627), *IL4 -590 C>T* (rs2243250), *IL6 -174 G>C* (rs1800795), *IL8 -251 A>T* (rs4073), *IL10 -1082 G>A* (rs1800896), *IL10 -592 A>C* (rs1800872), *IL17A -197 G>A* (rs227593) исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I на амплификаторе «ДТ-96» (ДНК-Технология, Россия) согласно инструкции фирмы-производителя (Литех, Россия).

Статистическая обработка. При статистическом анализе результатов исследований использовали час-

тоту встречаемости генотипов, отношение шансов (ОШ) с расчетом 95 % доверительного интервала (ОШ 95 % ДИ). Расчет величины ОШ проводили по методу Вульфа–Холдейна. Уровень значимости (p) различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по двустороннему критерию точного метода Фишера (ТМФ) для четырехпольных таблиц с учетом поправки Бонферрони. Корректировка с помощью поправки Бонферрони значений p , рассчитанных с помощью ТМФ, осуществлялась одношаговым методом [10].

Результаты

Проведенный нами анализ частот генотипов регуляторных регионов генов анализируемых цитокинов выявил 2 генотипа, частота которых снижена в группе пациентов, страдающих глаукомой. Протективными в отношении заболевания являются минорный генотип *IL1B-31*CC* и гомозиготный генотип дикого типа *IL8-251*TT* (табл. 1), причем протективность этих генотипов сохраняется и при введении поправки Бонферрони на количество сравнений [ОШ = 0,39 P_{cor} = 0,0407; ОШ = 0,46 P_{cor} = 0,0272 с учетом поправки на число сравнений (N_{cor} = 3) соответственно].

Учитывая влияние полиморфизма регуляторных регионов генов на уровень продукции каждого цитокина

Таблица 3. Комплексные генотипы, позитивно ассоциированные с развитием первичной открытоугольной глаукомы

Полиморфная позиция	Генотип	Пациенты с ПОУГ (n = 99)	Группа сравнения (n = 100)	ОШ	ОШ_ДИ95	P_tmF2	P_COR
<i>IL1B-31:IL6-174</i>	<i>TT-GC</i>	21 (21,43)	10 (10,00)	2,45	1,09–5,53	0,0318	0,2863
<i>IL1B-31:IL8-251</i>	<i>TT-TA</i>	19 (19,19)	8 (8,16)	2,67	1,11–6,44	0,0369	0,3319
<i>IL1B-31:IL10-1082</i>	<i>TT-AG</i>	28 (28,28)	16 (16,00)	2,07	1,04–4,13	0,0414	0,3727
<i>IL1B-31:IL17-197</i>	<i>TT-GG</i>	22 (22,22)	8 (8,00)	3,29	1,38–7,80	0,0056	0,0501
<i>IL6-174:IL17-197</i>	<i>GC-GG</i>	27 (27,55)	15 (15,00)	2,15	1,06–4,36	0,0371	0,3341
<i>IL8-251:IL17-197</i>	<i>TA-GG</i>	24 (24,24)	11 (11,22)	2,53	1,16–5,51	0,0244	0,2197
<i>IL1B-31:IL4-590:IL6-174</i>	<i>TT-CC-GC</i>	12 (12,24)	4 (4,00)	3,35	1,04–10,77	0,0388	1,0088
<i>IL1B-31:IL4-590:IL10-1082</i>	<i>TT-CC-AG</i>	18 (18,18)	7 (7,00)	2,95	1,17–7,43	0,0193	0,4644
<i>IL1B-31:IL4-590:IL17-197</i>	<i>TT-CC-GG</i>	13 (13,13)	3 (3,00)	4,89	1,35–17,73	0,0093	0,2239
<i>IL1B-31:IL6-174:IL10-1082</i>	<i>TT-GC-AG</i>	15 (15,31)	5 (5,00)	3,43	1,20–9,85	0,0186	0,4848
<i>IL1B-31:IL6-174:IL17-197</i>	<i>TT-GC-GG</i>	12 (12,24)	2 (2,00)	6,84	1,49–31,41	0,0052	0,1307
<i>IL1B-31:IL8-251:IL10-592</i>	<i>TT-TA-CC</i>	9 (9,09)	1 (1,02)	9,70	1,20–78,10	0,0185	0,4430
<i>IL1B-31:IL10-592:IL17-197</i>	<i>TT-CA-GG</i>	11 (11,11)	3 (3,00)	4,04	1,09–14,96	0,0287	0,6881
<i>IL1B-31:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>TT-AG-GG</i>	16 (16,16)	5 (5,00)	3,66	1,29–10,43	0,0115	0,2867
<i>IL6-174:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>GC-AG-GG</i>	18 (18,37)	7 (7,00)	2,99	1,19–7,52	0,0187	0,5061
<i>IL8-251:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>TA-AG-GG</i>	16 (16,16)	5 (5,10)	3,59	1,26–10,21	0,0192	0,4793
<i>IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592</i>	<i>TC-CC-GC-CC</i>	11 (11,22)	3 (3,00)	4,09	1,10–15,14	0,0279	1,4500
<i>IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-1082</i>	<i>TT-CC-GC-AG</i>	9 (9,18)	1 (1,00)	10,01	1,24–80,60	0,0093	0,5030
<i>IL1B-31:IL4-590:IL8-251:IL17-197</i>	<i>TC-CC-TA-GG</i>	9 (9,09)	1 (1,02)	9,70	1,20–78,10	0,0185	1,0337
<i>IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>TT-CC-AG-GG</i>	10 (10,10)	2 (2,00)	5,51	1,17–25,81	0,0184	0,9391
<i>IL1B-31:IL6-174:IL8-251:IL10-1082</i>	<i>TC-GC-TA-AG</i>	9 (9,18)	1 (1,02)	9,81	1,22–78,98	0,0184	1,0873
<i>IL1B-31:IL6-174:IL10-592:IL10-1082</i>	<i>TT-GC-CC-AG</i>	8 (8,16)	1 (1,00)	8,80	1,08–71,75	0,0179	0,8963
<i>IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>TT-GC-AG-GG</i>	10 (10,20)	1 (1,00)	11,25	1,41–89,66	0,0048	0,2819
<i>IL1B-31:IL8-251:IL10-592:IL10-1082</i>	<i>TT-TA-CC-AG</i>	8 (8,08)	1 (1,02)	8,53	1,05–69,53	0,0349	1,6383
<i>IL1B-31:IL8-251:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>TC-TA-AG-GG</i>	9 (9,09)	1 (1,02)	9,70	1,20–78,10	0,0185	1,0890
<i>IL4-590:IL6-174:IL8-251:IL10-592</i>	<i>CC-GC-TA-CC</i>	10 (10,20)	1 (1,02)	11,02	1,38–87,86	0,0096	0,4713
<i>IL6-174:IL8-251:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>GC-TA-AG-GG</i>	10 (10,20)	1 (1,02)	11,02	1,38–87,86	0,0096	0,5675
<i>IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL8-251:IL10-592</i>	<i>TC-CC-GC-TA-CC</i>	7 (7,14)	0 (0,00)	8,61	1,06–70,17	0,0140	1,2727
<i>IL1B-31:IL4-590:IL8-251:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>TC-CC-TA-AG-GG</i>	7 (7,07)	0 (0,00)	8,52	1,04–69,41	0,0140	1,4142

Таблица 4. Распределение частот генотипов генов цитокинов в группе мужчин

Полиморфная позиция	Генотип	Мужчины с ПОУГ (n = 52)	Мужчины без ПОУГ (n = 19)	ОШ	ОШ_ДИ95	P_tmF2	P_COR
<i>Позитивно ассоциированные с ПОУГ генотипы</i>							
<i>IL10-592:IL17-197</i>	<i>CA-GG</i>	15 (28,85)	0 (0,00)	8,42	1,04–68,19	0,0072	0,0652
<i>Негативно ассоциированные с ПОУГ генотипы</i>							
<i>IL1B-31</i>	<i>CC</i>	4 (7,69)	7 (36,84)	0,14	0,04–0,57	0,0060	0,0181
<i>IL10-592</i>	<i>CC</i>	20 (38,46)	13 (68,42)	0,29	0,09–0,88	0,0329	0,0987
<i>IL1B-31:IL4-590</i>	<i>CC-CC</i>	2 (3,85)	4 (21,05)	0,15	0,02–0,90	0,0403	0,3224
<i>IL1B-31:IL6-174</i>	<i>CC-GG</i>	2 (3,85)	4 (21,05)	0,15	0,02–0,90	0,0403	0,3224
<i>IL1B-31:IL8-251</i>	<i>CC-TT</i>	0 (0,00)	4 (21,05)	0,06	0,01–0,56	0,0040	0,0359
<i>IL1B-31:IL10-592</i>	<i>CC-CC</i>	1 (1,92)	6 (31,58)	0,04	0,00–0,38	0,0011	0,0099
<i>IL6-174:IL8-251</i>	<i>GG-TT</i>	3 (5,77)	5 (26,32)	0,17	0,04–0,81	0,0278	0,2223
<i>IL8-251:IL10-592</i>	<i>TT-CC</i>	5 (9,62)	7 (36,84)	0,18	0,05–0,68	0,0120	0,1080
<i>IL1B-31:IL4-590:IL10-592</i>	<i>CC-CC-CC</i>	0 (0,00)	4 (21,05)	0,06	0,01–0,56	0,0040	0,0718
<i>IL1B-31:IL6-174:IL10-592</i>	<i>CC-GC-CC</i>	0 (0,00)	3 (15,79)	0,08	0,01–0,77	0,0170	0,3391
<i>IL1B-31:IL8-251:IL10-592</i>	<i>CC-TT-CC</i>	0 (0,00)	3 (15,79)	0,08	0,01–0,77	0,0170	0,3391
<i>IL4-590:IL8-251:IL10-592</i>	<i>CC-TT-CC</i>	3 (5,77)	5 (26,32)	0,17	0,04–0,81	0,0278	0,5558
<i>IL4-590:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>CC-AG-AA</i>	0 (0,00)	3 (15,79)	0,08	0,01–0,77	0,0170	0,3052

в отдельности и эффект взаимного регулирования активности цитокинов, мы рассмотрели распределение частот комплексных генотипов у пациентов и в группе сравнения. Комплексными генотипами считались комбинации генотипов разных генов либо комбинации генотипов в нескольких полиморфных позициях одного гена. Нами выявлено 20 комплексных генотипов, частота которых снижена у пациентов с ПОУГ (табл. 2). Однако при введении поправки на множественность сравнения статистически значимые различия сохраняются только для 1 сложного генотипа *IL8-251*TT:IL17-197*AA* [ОШ = 0,15, P_{cor} = 0,0489 с учетом поправки на число сравнений (N_{cor} = 9)].

Из 29 комплексов, частота которых значимо повышена у пациентов при расчетах с применением ТМФ, после введения поправки на множественность исследований только 1 генотип сохраняет тенденцию к ассоциированности с болезнью: *IL1B-31*TT:IL17-197*GG* (ОШ = 3,29, P = 0,0501) (табл. 3).

Предполагая, что гендерный фактор может отражаться на развитии болезни, мы проанализировали особенности полиморфизма исследуемых генов цитокинов в группах мужчин и женщин. Только 1 позитивно ассоциированный с развитием ПОУГ генотип выявлен нами в группе мужчин, однако введение поправки Бонферрони ставит под сомнение его статистическую значимость (табл. 4). Два моногенотипа и 11 сложных комплексов негативно ассоциированы с заболеванием, и только некоторые из них сохраняют свою статистическую значимость после введения поправки: *IL1B-31*CC* (ОШ = 0,14, P_{cor} = 0,0181, N_{cor} = 3) и 2 сложных генотипа *IL1B-31*CC:IL8-251*TT* и *IL1B-31*CC:IL10-592*CC* [ОШ = 0,06, P_{cor} = 0,0359, ОШ = 0,04, P_{cor} = 0,0099 с учетом поправки на число сравнений (N_{cor} = 9) соответственно]. При-

чем значения ОШ в обоих случаях достаточно высоки, как и очень высокий уровень значимости одного из комплексов.

Напротив, в группе женщин только 1 генотип негативно ассоциирован с заболеванием, однако его значимость не выдерживает введенной поправки (табл. 5). 2 комплекса из 20, ассоциированных с развитием заболевания, значимы и после использования поправки: *IL1B-31*TT:IL4-590*CC:IL10-1082*AG* и *IL1B-31*TT:IL8-251*TA:IL10-592*CC* [ОШ = 5,81, P_{cor} = 0,0285; ОШ = 13,33, P_{cor} = 0,0500 с учетом поправки на число сравнений (N_{cor} = 23) соответственно].

Обсуждение

На основании данных о том, что концентрации сывороточных цитокинов с провоспалительной и противовоспалительной активностью выше у пациентов с системными заболеваниями нейродегенеративного характера, ряд исследователей предполагает наличие неких общих моментов в их патогенезе, связанных с повышенной активностью иммунной системы [8, 11–13]. В то же время исследования последних лет показывают, что механизмы развития нейродегенеративных заболеваний связаны с генетическим полиморфизмом цитокинов, хемокинов и их рецепторов, но опубликованные данные по разным патологиям и в различных популяционных группах зачастую неоднозначны. Принимая во внимание, что уровень секретируемых белков регулируется в том числе на уровне транскрипции, мы исследовали однонуклеотидные замены в промоторных регионах генов цитокинов, участвующих в регуляции уровня экспрессируемого продукта. Ранее было показано, что продукция ИЛ-8 детерминирована генетически и что люди, гомозиготные по генотипу **AA* в позиции *-251*, демонстрируют

Таблица 5. Распределение частот генотипов генов цитокинов в группе женщин

Полиморфная позиция	Генотип	Пациентки с ПОУГ (n = 47)	Пациентки без ПОУГ (n = 81)	ОШ	ОШ_ДИ95	P_tmF2	P_COR
<i>Позитивно ассоциированные с ПОУГ генотипы</i>							
<i>IL1B-31:IL4-590</i>	<i>TT-CC</i>	16 (34,04)	12 (14,81)	2,97	1,26–7,01	0,0149	0,1337
<i>IL4-590:IL17-197</i>	<i>CC-GG</i>	19 (40,43)	18 (22,22)	2,38	1,08–5,20	0,0423	0,3388
<i>IL8-251:IL10-1082</i>	<i>AA-AA</i>	4 (8,51)	0 (0,00)	9,09	1,03–80,29	0,0178	0,1604
<i>IL10-592:IL17-197</i>	<i>CC-GG</i>	17 (36,17)	12 (14,81)	3,26	1,39–7,66	0,0081	0,0732
<i>IL1B-31:IL4-590:IL6-174</i>	<i>TT-CC-GC</i>	8 (17,39)	3 (3,70)	5,47	1,37–21,81	0,0172	0,4305
<i>IL1B-31:IL4-590:IL10-1082</i>	<i>TT-CC-AG</i>	13 (27,66)	5 (6,17)	5,81	1,92–17,60	0,0012	0,0285
<i>IL1B-31:IL4-590:IL17-197</i>	<i>TT-CC-GG</i>	8 (17,02)	2 (2,47)	8,10	1,64–39,98	0,0050	0,1050
<i>IL1B-31:IL6-174:IL10-592</i>	<i>TT-GC-CC</i>	5 (10,87)	1 (1,23)	9,76	1,10–86,29	0,0233	0,5357
<i>IL1B-31:IL6-174:IL10-1082</i>	<i>TT-GC-AG</i>	8 (17,39)	3 (3,70)	5,47	1,37–21,81	0,0172	0,4477
<i>IL1B-31:IL8-251:IL10-592</i>	<i>TT-TA-CC</i>	6 (12,77)	0 (0,00)	13,33	1,59–112,01	0,0022	0,0500
<i>IL1B-31:IL8-251:IL17-197</i>	<i>TC-TA-GG</i>	7 (14,89)	3 (3,80)	4,43	1,09–18,08	0,0389	0,8560
<i>IL1B-31:IL10-592:IL10-1082</i>	<i>TT-CC-AG</i>	9 (19,15)	3 (3,70)	6,16	1,58–24,06	0,0086	0,1816
<i>IL4-590:IL6-174:IL10-592</i>	<i>CC-GC-CC</i>	11 (23,91)	8 (9,88)	2,87	1,06–7,76	0,0406	0,8943
<i>IL4-590:IL8-251:IL10-592</i>	<i>CC-TA-CC</i>	11 (23,40)	7 (8,86)	3,14	1,12–8,79	0,0344	0,7215
<i>IL4-590:IL10-592:IL17-197</i>	<i>CC-CC-GG</i>	14 (29,79)	8 (9,88)	3,87	1,48–10,12	0,0067	0,1398
<i>IL6-174:IL10-592:IL17-197</i>	<i>GC-CC-GG</i>	9 (19,57)	4 (4,94)	4,68	1,35–16,20	0,0137	0,3010
<i>IL8-251:IL10-592:IL10-1082</i>	<i>TA-CC-AG</i>	12 (25,53)	9 (11,39)	2,67	1,03–6,93	0,0494	0,9881
<i>IL8-251:IL10-592:IL17-197</i>	<i>TA-CC-GG</i>	9 (19,15)	3 (3,80)	6,00	1,53–23,46	0,0091	0,1993
<i>IL8-251:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>TA-AG-GG</i>	7 (14,89)	3 (3,80)	4,43	1,09–18,08	0,0389	0,8949
<i>IL10-592:IL10-1082:IL17-197</i>	<i>CC-AG-GG</i>	12 (25,53)	7 (8,64)	3,62	1,31–10,00	0,0182	0,3456
<i>Негативно ассоциированные с ПОУГ генотипы</i>							
<i>IL1B-31:IL10-1082</i>	<i>CC-AG</i>	1 (2,13)	13 (16,05)	0,11	0,01–0,90	0,0171	0,1540

тенденцию к более высоким уровням продукции ИЛ-8 в сравнении с носителями генотипа **TT* [14]. В ряде исследований показано и далее проанализировано в нескольких метаанализах, что полиморфизм гена *IL8-251T>A* может вносить вклад в предрасположенность к БА и БП. Показана ассоциированность высокоэкспрессирующего генотипа *IL8-251*AA* с предрасположенностью к заболеваниям и снижение частоты *IL8-251*TT* в этих группах пациентов [15–17]. Кроме того, продемонстрирована ассоциированность данного генотипа с рядом офтальмологических патологий. Это связывают с тем, что ассоциированные с высокой экспрессией ИЛ-8 генотипы могут быть факторами стимуляции ангиогенеза [18]. На сегодняшний день в научной литературе не найдено данных исследований анализируемого нами полиморфизма промоторного региона гена *IL8* с развитием глаукомы, несмотря на подтвержденное функциональное значение белкового продукта в развитии патологии [19–21]. При этом выявленная нами протективная роль низкоэкспрессирующего генотипа *IL8-251*TT* в развитии открытоугольной глаукомы согласуется с полученными данными как по другим нейродегенеративным заболеваниям, так и с данными по ряду возрастных заболеваний глаз [18]. Учитывая, что в группе обследованных нами пациентов с ПОУГ частота носителей *A* аллельного варианта гена в гомо- или в гетерозиготной формах приближается к 70 %, можно предполо-

жить связанное с ИЛ-8 повышение хемотаксической функции, приводящее к активации нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов. Это положение находит свое подтверждение в результатах прямого измерения концентрации ИЛ-8 во внутриглазной жидкости, которая у пациентов с ПОУГ практически в 4 раза превышает аналогичный показатель пациентов группы сравнения [22].

Анализ другой единичной полиморфной позиции выявил снижение генотипа *IL1B-31*CC* в группе пациентов с ПОУГ. При анализе концепции о цис- и трансрегуляции генетических локусов количественных признаков было установлено, что лимфоидные клетки здоровых лиц, в генотипе которых выявлено присутствие варианта *IL1B-31*C*, продуцировали при спонтанной и митоген-индуцированной инкубации в клеточных культурах гораздо большие количества самого ИЛ-1β в сопоставлении с культивируемыми клетками пациентов с аллелем **T* в этой полиморфной позиции [23]. Исследование данной полиморфной позиции у пациентов с глаукомой в большинстве исследований показывает инертную роль ИЛ-1β, и лишь в гаплотипе с другой полиморфной позицией промоторного региона гена *IL1B* (rs16944) выявляется связь с патологией [24]. В ряде исследований между полиморфизмами *-31C>T* и *-511C>T* выявлена высокая степень неравновесия по сцеплению [24], что также показано в нашей популяционной группе [25]. Альтернативно этот

полиморфизм может находиться в неравновесном сцеплении с функциональными вариантами в соседних генах. Показана ассоциированность генотипа *IL1B-31*TT* с повышенным риском развития как нейродегенеративных заболеваний [26], так и некоторых возрастных исходно невоспалительных заболеваний глаз [27]. Однако в ряде исследований ассоциированность полиморфизма в данной позиции с развитием патологий не выявляется [28], что требует более глубокого анализа с учетом популяционных особенностей, критериев формирования групп и возможных межгенных взаимодействий.

Проведенный нами анализ комплексных генотипов выявил ассоциированность ряда комплексов с болезнью. При этом в комплексы включались полиморфные позиции генов, ассоциированность с которыми показана в ряде других исследований как для глаукомы [29, 30], так и для других нейродегенеративных патологий [31]; величины отношения шансов при анализе комплексов выше по сравнению с полученными при анализе единичных полиморфных позиций.

При исследовании гендерной ассоциации полиморфизма комплексных генотипов с развитием ПОУГ нами выявлен только 1 комплексный генотип, позитивно ассоциированный с заболеванием в группе мужчин против 20 в группе женщин. Напротив, в группе мужчин преобладают негативно ассоциированные с заболеванием генотипы. Рядом авторов показано, что женщины подвержены более высокому риску развития закрытоугольной глаукомы, но нет явной гендерной предрасположенности к открытоугольной глаукоме. Интересно, что есть некоторые свидетельства того, что женские половые гормоны могут защищать зрительный нерв, а возрастное снижение воздействия эстрогена может способствовать повышенному риску открытоугольной глаукомы. Кроме того, возможно, женщины несут большее бремя глаукомной слепоты из-за долголетия [32], что, впрочем, может быть уточнено в дальнейших исследованиях.

■ Литература

1. Artero-Castro A., Rodriguez-Jimenez F.J., Jendelova P., Vander Wall K.B., Meyer J.S., Erceg S. Glaucoma as a Neurodegenerative Disease Caused by Intrinsic Vulnerability Factors. *Progress in Neurobiology*. 2020; 193: 101817. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101817>.
2. Mirzaei M., Gupta V., Chick J., Greco T., Wu Y., Chitranshi N., Vander Wall R., Hone E., Deng L., Dheer Y., Abbasi M., Rezaeian M., Braid N., You Y., Salekdeh G., Haynes P., Molloy M., Martins R., Cristea I., Gygi S., Graham S., Gupta V. Age-related neurodegenerative disease associated pathways identified in retinal and vitreous proteome from human glaucoma eyes. *Scient. Rep.* 2017; 7: 12685. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41598-017-12858-7>.
3. Mancino R., Martucci A., Cesareo M., Giannini C., Corasaniti M., Bagetta G., Nucci C. Glaucoma and Alzheimer Disease: One Age-Related Neurodegenerative Disease of the Brain. *Current Neuropharmacology*. 2018; 16: 971–7. DOI: <https://www.doi.org/10.2174/1570159X16666171206144045>.
4. Alam Q., Alam M.Z., Mushtaq G., Damanhour G.A., Rasool M., Kamal M.A., Haque A. Inflammatory Process in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Central Role of Cytokines. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22 (5): 541–8. DOI: <https://www.doi.org/10.2174/138161282266151125000300>.

Заключение

Считается, что нарушение регуляции цитокинов играет ключевую роль в ремоделировании иммунной системы в пожилом возрасте, связанном с неспособностью точно контролировать системное воспаление, что, по-видимому, является маркером ускоренного старения, лежащего в основе большинства основных возрастных заболеваний. Идентифицировано несколько общих молекулярных путей, связанных как со старением, так и со слабым воспалением [33]. Вероятно, к заболеваниям такого типа можно отнести развитие глаукомы как возрастного нейродегенеративного заболевания. Определяющими здесь, очевидно, являются темп развития этих заболеваний и возрастной порог проявления клинических признаков закономерного процесса старения организма. Выявление генетических маркеров, ассоциированных с развитием возрастных заболеваний, включая глаукому, могут способствовать раннему прогнозу развития и возможной профилактике патологии.

Выводы

1. Полиморфизм регуляторных регионов генов *IL1B* (rs1143627) и *IL8* (rs4073) ассоциирован с развитием ПОУГ у европеоидов Западной Сибири.
2. Комплексные генотипы, ассоциированные с заболеванием, включают полиморфные позиции *IL1B* (rs1143627), *IL8* (rs4073) и *IL17A* (rs227593).
3. Существуют гендерные различия в распределении ассоциированных с ПОУГ частот генотипов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Шевченко А.В., Коненков В.И., Черных В.В.; обследование пациентов – Ермакова О.В.; клиническое описание группы пациентов – Трунов А.Н.; генотипирование пациентов, написание текста – Шевченко А.В.; статистическая обработка – Прокофьев В.Ф.; редактирование – Коненков В.И., Трунов А.Н., Прокофьев В.Ф.

5. Csosz E., Deak E., Toth N., Traverso C., Csutak A., Tozser J. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. *FEBS Open Bio*. 2019; 9: 1020–8. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/2211-5463.12637>.
6. Tong Y., Zhou Y.-L., Zheng Y., Biswal M., Zhao P.-Q., Wang Z.-Y. Analyzing cytokines as biomarkers to evaluate severity of glaucoma. *Int. J. Ophthalmol.* 2017; 10 (6): 925–30. DOI: <https://www.doi.org/10.18240/ijo.2017.06.15>.
7. Wong M., Huang P., Li W., Li Y., Zhang S.S., Zhang C. T-helper1/T-helper2 cytokine imbalance in the iris of patients with glaucoma. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0122184. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0122184>.
8. Pinazo-Duránab M.D., Muñoz-Negretebc F.J., Sanz-González S.M., Benítez-del-Castillo J., Giménez-Gómez R., Valero-Velló M., Zanón-Moreno V., García-Medina J.J. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of glaucoma neurodegeneration. *Progress in Brain Research*. 2020; 256 (1): 99–124. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.07.004>.
9. Chen M., Yu X., Xu J., Ma J., Chen X., Chen B., Gu Y., Wang K. Association of Gene Polymorphisms With Primary Open Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Investigative*

Ophthalmology & Visual Science March. 2019; 60: 1105–21. DOI: <https://www.doi.org/10.1167/iov.18-25922>.

10. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения. Экология человека. 2020; 10: 55–64. DOI: <https://www.doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-55-64>.

11. Sadek H., Almohari S., Renno W. The inflammatory cytokines in the pathogenesis of Parkinson's Disease. J. Alzheimers. Dis. Parkinsonism. 2014; 4 (3). DOI: <https://www.doi.org/10.4172/2161-0460.1000148>.

12. Tiwari R.K., Moin A., Rizvi S.M.D., Shahid S.M.A., Bajpai P. Modulating neuroinflammation in neurodegeneration-related dementia: can microglial toll-like receptors pull the plug? Metab. Brain Dis. 2021; 36: 829–47. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s11011-021-00696-6>.

13. Hammond T.R., Marsh S.E., Stevens B. Immune Signaling in Neurodegeneration. Review. Immunity. 2019; 50 (4): 955–74. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.016>.

14. Hull J., Ackerman H., Isles K., Usen S., Pinder M., Thomson A., Kwiatkowski D. Unusual haplotypic structure of IL8, a susceptibility locus for a common respiratory virus. Am. J. Hum. Genet. 2001; 69 (2): 413–9. DOI: <https://www.doi.org/10.1086/321291>.

15. Yang R., Duan J., Luo F., Tao P., Hu C. IL-6, IL-8 and IL-10 polymorphisms may impact predisposition of Alzheimer's disease: a meta-analysis. Acta. Neurol. Belg. 2020. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s13760-020-01369-4>.

16. Qin B., Li L., Wang S., Wu J., Huang Y., Zhou P., Bai J., Zheng Y. Interleukin-8 gene polymorphism -251T>A contributes to Alzheimer's disease susceptibility. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (39): e5039. DOI: <https://www.doi.org/10.1097/MD.0000000000005039>.

17. Ulhaq Z.S., Garcia C.P. Inflammation-related gene polymorphisms associated with Parkinson's disease: an updated meta-analysis. Egypt. J. Med. Hum. Genet. 2020; 21 (14). DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s43042-020-00056-6>.

18. Goverdhan S.V., Ennis S., Hannan S.R., Madhusudhana K.C., Cree A.J., Luff A.J., Lotery A.J. Interleukin-8 promoter polymorphism -251A/T is a risk factor for age-related macular degeneration. Br. J. Ophthalmol. 2008; 92 (4): 537–40. DOI: <https://www.doi.org/10.1136/bjo.2007.123190>.

19. Ulhaq Z.S. Chemokine IL-8 level in aqueous humor of open-angle glaucoma: A meta-analysis. Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia. 2020; 95 (3): 114–9. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.oftal.2019.11.014>.

20. Ten Berge J.C., Fazil Z., van den Born I., Wolfs R.C.W., Schreurs M.W.J., Dik W.A., Rothova A. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract. Acta. Ophthalmol. 2019; 97 (2): 185–92. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/aos.13899>.

21. Ghasemi H., Ghazanfari T., Yaraee R., Faghihzadeh S., Hassan Z.M. Roles of IL-8 in Ocular Inflammations: A Review. Ocular Immunology and Inflammation. 2011; 19 (6): 401–12. DOI: <https://www.doi.org/10.3109/09273948.2011.618902>.

22. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Еремина А.В., Трунов А.Н. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Бюллетень си-

бирской медицины. 2019; 18 (1): 257–65. DOI: <https://www.doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-257-265>.

23. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Шевченко О.В., Лыков А.П. Индивидуальные характеристики уровней продукции цитокинов у здоровых представителей европеоидного населения Сибирского региона. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 12: 764–7. eLIBRARY ID: 24869199.

24. Oliveira M.B., de Vasconcellos J.P.C., Ananina G., Costa V.P., de Melo M.B. Association between IL1A and IL1B polymorphisms and primary open angle glaucoma in a Brazilian population. Exp. Biol. Med. 2018; 243 (13): 1083–91. DOI: <https://www.doi.org/10.1177/1535370218809709>.

25. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNFα европеоидного населения Западной Сибири. Иммунология. 2010; 31 (4): 176–81. eLIBRARY ID: 15253618.

26. Yin Y., Liu Y., Pan X., Chen R., Li P., Wu H., Zhao Z., Li Y., Huang L-Q., Zhuang J-H., Zhao Z-X. Interleukin-1β promoter polymorphism enhances the risk of sleep disturbance in Alzheimer's disease. PLOS ONE. 2016; 11 (3): e0149945. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0149945>.

27. Mikami T., Meguro A., Teshigawara T., Takeuchi M., Uemoto R., Kawagoe T., Nomura E., Asukata Y., Ishioka M., Iwasaki M., Fukagawa K., Konomi K., Shimazaki J., Nishida T., Mizuki N. Interleukin 1 beta promoter polymorphism is associated with keratoconus in a Japanese population. Mol. Vision. 2013; 19: 845–51. PMID: PMC3626376. PMID: 23592922.

28. Tian M., Deng Y.Y., Hou D.R., Li W., Feng X.L., Yu Z.L. Association of IL-1, IL-18, and IL-33 gene polymorphisms with late-onset Alzheimer's disease in a Hunan Han Chinese population. Brain Research. 2015; 1596 (30): 136–45. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.11.019>.

29. Wang C.Y., Liang C.Y., Feng S.C., Lin K.H., Lee H.N., Shen Y.C., Wei L.C., Chang C.J., Hsu M.Y., Yang Y.Y., Chiu C.H., Wang C.Y. Analysis of the Interleukin-6 (-174) Locus Polymorphism and Serum IL-6 Levels with the Severity of Normal Tension Glaucoma. Ophthalmic Res. 2017; 57 (4): 224–9. DOI: <https://www.doi.org/10.1159/000455152>.

30. Zhang Y.H., Xing Y.Q., Chen Z., Ma X.C., Lu Q. Association between interleukin-10 genetic polymorphisms and risk of primary open angle glaucoma in a Chinese Han population: a case-control study. Intl. J. of Ophthalmol. 2019; 12 (10): 1605–11. DOI: <https://www.doi.org/10.18240/ijo.2019.10.13>.

31. Leko M.B., Perković M.N., Klepac N., Dubravka Š.Š., Borovečki F., Pivac N., Hof P., Šimić G. IL-1β, IL-6, IL-10, and TNFα single nucleotide polymorphisms in human influence the susceptibility to Alzheimer's disease pathology. J. Alzheimers Dis. 2020; 75 (1): 1–19. DOI: <https://www.doi.org/10.3233/jad-200056>.

32. Vajaranant T.S., Nayak S., Wilensky J.T., Joslin C.E. Gender and glaucoma: what we know and what we need to know. Curr. Opin. Ophthalmol. 2010; 21 (2): 91–9. DOI: <https://www.doi.org/10.1097/ICU.0b013e3283360b7e>.

33. Rea I.M., Gibson D S., McGilligan V., McNerlan S.E., Alexander H.D. Age and Age-related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. Review. Frontiers in immunology. 2018; 586 (9): 1–28. DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>.

■ References

1. Artero-Castro A., Rodriguez-Jimenez F.J., Jendelova P., Vander Wall K.B., Meyer J.S., Erceg S. Glaucoma as a Neurodegenerative Disease Caused by Intrinsic Vulnerability Factors. Progress in Neurobiology. 2020; 193: 101817. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101817>.

2. Mirzaei M., Gupta V., Chick J., Greco T., Wu Y., Chitranshi N., Vander Wall R., Hone E., Deng L., Dheer Y., Abbasi M., Rezaeian M., Braidy N., You Y., Salekdeh G., Haynes P., Molloy M., Martins R., Cristea I., Gygi S., Graham S., Gupta V. Age-related neurodegenerative disease associated pathways identified in retinal and vitreous proteome from human glaucoma eyes. Scient. Rep. 2017; 7: 12685. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41598-017-12858-7>.

3. Mancino R., Martucci A., Cesareo M., Giannini C., Corasaniti M., Bagetta G., Nucci C. Glaucoma and Alzheimer Disease: One Age-Related Neurodegenerative Disease of the Brain. Current Neurophar-

macology. 2018; 16: 971–7. DOI: <https://www.doi.org/10.2174/1570159X16666171206144045>.

4. Alam Q., Alam M.Z., Mushtaq G., Damanhoury G.A., Rasool M., Kamal M.A., Haque A. Inflammatory Process in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Central Role of Cytokines. Curr. Pharm. Des. 2016; 22 (5): 541–8. DOI: <https://www.doi.org/10.2174/1381612822666151125000300>.

5. Csosz E., Deak E., Toth N., Traverso C., Csutak A., Tozser J. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. FEBS Open Bio. 2019; 9: 1020–8. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/2211-5463.12637>.

6. Tong Y., Zhou Y-L., Zheng Y., Biswal M., Zhao P-Q., Wang Z-Y. Analyzing cytokines as biomarkers to evaluate severity of glaucoma. Intl. J. Ophthalmol. 2017; 10 (6): 925–30. DOI: <https://www.doi.org/10.18240/ijo.2017.06.15>.

7. Wong M., Huang P., Li W., Li Y., Zhang S.S., Zhang C. T-helper1/T-helper2 cytokine imbalance in the iris of patients with glaucoma. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0122184. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0122184>.
8. Pinazo-Durán M.D., Muñoz-Negrete F.J., Sanz-González S.M., Benítez-del-Castillo J., Giménez-Gómez R., Valero-Velló M., Zanón-Moreno V., García-Medina J.J. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of glaucoma neurodegeneration. *Progress in Brain Research*. 2020; 256 (1): 99–124. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.07.004>.
9. Chen M., Yu X., Xu J., Ma J., Chen X., Chen B., Gu Y., Wang K. Association of Gene Polymorphisms With Primary Open Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* March. 2019; 60: 1105–21. DOI: <https://www.doi.org/10.1167/iovs.18-25922>.
10. Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Grjibovski A.M. Multiple Comparisons in Biomedical Research: the Problem and its Solutions. *Human Ecology*. 2020; 10: 55–64. DOI: <https://www.doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-55-64>. (in Russian)
11. Sadek H., Almohari S., Renno W. The inflammatory cytokines in the pathogenesis of Parkinson's Disease. *J. Alzheimers. Dis. Parkinsonism*. 2014; 4 (3). DOI: <https://www.doi.org/10.4172/2161-0460.1000148>.
12. Tiwari R.K., Moin A., Rizvi S.M.D., Shahid S.M.A., Bajpai P. Modulating neuroinflammation in neurodegeneration-related dementia: can microglial toll-like receptors pull the plug? *Metab. Brain Dis.* 2021; 36: 829–47. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s11011-021-00696-6>.
13. Hammond T.R., Marsh S.E., Stevens B. Immune Signaling in Neurodegeneration. *Review. Immunity*. 2019; 50 (4): 955–74. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.016>.
14. Hull J., Ackerman H., Isles K., Usen S., Pinder M., Thomson A., Kwiatkowski D. Unusual haplotypic structure of IL8, a susceptibility locus for a common respiratory virus. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69 (2): 413–9. DOI: <https://www.doi.org/10.1086/321291>.
15. Yang R., Duan J., Luo F., Tao P., Hu C. IL-6, IL-8 and IL-10 polymorphisms may impact predisposition of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Acta. Neurol. Belg.* 2020. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s13760-020-01369-4>.
16. Qin B., Li L., Wang S., Wu J., Huang Y., Zhou P., Bai J., Zheng Y. Interleukin-8 gene polymorphism -251T>A contributes to Alzheimer's disease susceptibility. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (39): e5039. DOI: <https://www.doi.org/10.1097/MD.0000000000005039>.
17. Ulhaq Z.S., Garcia C.P. Inflammation-related gene polymorphisms associated with Parkinson's disease: an updated meta-analysis. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2020; 21 (14). DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s43042-020-00056-6>.
18. Goverdhan S.V., Ennis S., Hannan S.R., Madhusudhana K.C., Cree A.J., Luff A.J., Lotery A.J. Interleukin-8 promoter polymorphism -251A/T is a risk factor for age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92 (4): 537–40. DOI: <https://www.doi.org/10.1136/bjo.2007.123190>.
19. Ulhaq Z.S. Chemokine IL-8 level in aqueous humor of open-angle glaucoma: A meta-analysis. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2020; 95 (3): 114–9. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.oftal.2019.11.014>.
20. Ten Berge J.C., Fazil Z., van den Born I., Wolfs R.C.W., Schreurs M.W.J., Dik W.A., Rothova A. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract. *Acta. Ophthalmol.* 2019; 97 (2): 185–92. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/aos.13899>.
21. Ghasemi H., Ghazanfari T., Yaraee R., Faghihzadeh S., Hassan Z.M. Roles of IL-8 in Ocular Inflammations: A Review. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2011; 19 (6): 401–12. DOI: <https://www.doi.org/10.3109/09273948.2011.618902>.
22. Chernykh V.V., Kononkov V.I., Ermakova O.V., Orlov N.B., Obukhova O.O., Eremina A.V., Trunov A.N. Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 257–65. DOI: <https://www.doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-257-265>. (in Russian)
23. Kononkov V.I., Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Poveshchenko O.V., Lykov A.P. Individual characteristics of cytokines levels at healthy representatives of Caucasoid population of Siberian region. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 12: 764–7. eLIBRARY ID: 24869199. (in Russian)
24. Oliveira M.B., de Vasconcellos J.P.C., Ananina G., Costa V.P., de Melo M.B. Association between IL1A and IL1B polymorphisms and primary open angle glaucoma in a Brazilian population. *Exp. Biol. Med.* 2018; 243 (13): 1083–91. DOI: <https://www.doi.org/10.1177/1535370218809709>.
25. Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Kononkov V.I. Peculiarities of promoter region polymorphisms of IL1, IL4, IL5, IL6, IL10, and TNFα cytokine genes in a Caucasoid population of Western Siberia. *Immunologiya*. 2010; 31 (4): 176–81. eLIBRARY ID: 15253618. (in Russian)
26. Yin Y., Liu Y., Pan X., Chen R., Li P., Wu H., Zhao Z., Li Y., Huang L.-Q., Zhuang J.-H., Zhao Z.-X. Interleukin-1β promoter polymorphism enhances the risk of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *PLOS ONE*. 2016; 11 (3): e0149945. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0149945>.
27. Mikami T., Meguro A., Teshigawara T., Takeuchi M., Uemoto R., Kawagoe T., Nomura E., Asukata Y., Ishioka M., Iwasaki M., Fukagawa K., Konomi K., Shimazaki J., Nishida T., Mizuki N. Interleukin 1 beta promoter polymorphism is associated with keratoconus in a Japanese population. *Mol. Vision*. 2013; 19: 845–51. PMID: PMC3626376. PMID: 23592922.
28. Tian M., Deng Y.Y., Hou D.R., Li W., Feng X.L., Yu Z.L. Association of IL-1, IL-18, and IL-33 gene polymorphisms with late-onset Alzheimer's disease in a Hunan Han Chinese population. *Brain Research*. 2015; 1596 (30): 136–45. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.11.019>.
29. Wang C.Y., Liang C.Y., Feng S.C., Lin K.H., Lee H.N., Shen Y.C., Wei L.C., Chang C.J., Hsu M.Y., Yang Y.Y., Chiu C.H., Wang C.Y. Analysis of the Interleukin-6 (-174) Locus Polymorphism and Serum IL-6 Levels with the Severity of Normal Tension Glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2017; 57 (4): 224–9. DOI: <https://www.doi.org/10.1159/000455152>.
30. Zhang Y.H., Xing Y.Q., Chen Z., Ma X.C., Lu Q. Association between interleukin-10 genetic polymorphisms and risk of primary open angle glaucoma in a Chinese Han population: a case-control study. *Intl. J. of Ophthalmol.* 2019; 12 (10): 1605–11. DOI: <https://www.doi.org/10.18240/ijo.2019.10.13>.
31. Leko M.B., Perković M.N., Klepac N., Dubravka Š.Š., Borovečki F., Pivac N., Hof P., Šimić G. IL-1β, IL-6, IL-10, and TNFα single nucleotide polymorphisms in human influence the susceptibility to Alzheimer's disease pathology. *J. Alzheimers Dis.* 2020; 75 (1): 1–19. DOI: <https://www.doi.org/10.3233/jad-200056>.
32. Vajaranant T.S., Nayak S., Wilensky J.T., Joslin C.E. Gender and glaucoma: what we know and what we need to know. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2010; 21 (2): 91–9. DOI: <https://www.doi.org/10.1097/ICU.0b013e3283360b7e>.
33. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., McNerlan S.E., Alexander H.D. Age and Age-related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Review. Frontiers in Immunology*. 2018; 586 (9): 1–28. DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>.

Сведения об авторах

Шевченко Алла Владимировна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории клинической иммуногенетики НИИКЭЛ – филиал ФГБНУ «ФНЦ ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация
E-mail: shalla64@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

Прокофьев Виктор Федорович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории клинической иммуногенетики НИИКЭЛ – филиал ФГБНУ «ФНЦ ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация
E-mail: vprok@ngs.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7290-1631>

Authors' information

Alla V. Shevchenko – Dr.Sci., PhD, Leader Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, RICEL – Branch of the IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation
E-mail: shalla64@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

Viktor F. Prokof'ev – PhD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, RICEL – Branch of the IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation
E-mail: vprok@ngs.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7290-1631>

Коненков Владимир Иосифович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории клинической иммуногенетики НИИКЭЛ – филиал ФГБНУ «ФНЦ ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация
E-mail: vikonenkov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7385-6270>

Черных Валерий Вячеславович – д-р мед. наук, проф., директор Новосибирского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация
E-mail: sci@mntk.nsk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

Ермакова Ольга Викторовна – врач-офтальмолог Новосибирского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация
E-mail: oven_e@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0427-1564>

Трунов Александр Николаевич – д-р мед. наук, проф., руководитель научного отдела Новосибирского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация
E-mail: trunov1963@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>

Vladimir I. Konenkov – Acad. of RAS, MD, PhD, Prof., Head of the Laboratory of Clinical Immunogenetics, RICEL – Branch of the IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation
E-mail: vikonenkov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7385-6270>

Valeriy V. Chernykh – MD, PhD, Prof., Director of Novosibirsk Branch of «The acad. S.N. Fyodorov ISRTC EMS» of the MOH of Russia, Novosibirsk, Russian Federation
E-mail: sci@mntk.nsk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

Olga V. Ermakova – ophthalmologist of Novosibirsk Branch of «The acad. S.N. Fyodorov ISRTC EMS» of the MOH of Russia, Novosibirsk, Russian Federation
E-mail: oven_e@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0427-1564>

Aleksander N. Trunov – MD, PhD, Prof., Deputy Director for Scientific Department of Novosibirsk Branch of «The academician S.N. Fyodorov ISRTC EMS» of the MOH of Russia, Novosibirsk, Russian Federation
E-mail: sci@mntk.nsk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>