

УДК 617.7-007.681-021.3:575.174.015.3](470+571)  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-68-80>

## Межрегиональные различия распределения SNP генов *IL-10* и *MMP2* в группах пациентов с первичной открытоугольной глаукомой по данным многоцентрового исследования в Российской Федерации

Коненков В.И.<sup>1</sup>, Шевченко А.В.<sup>1</sup>, Прокофьев В.Ф.<sup>1</sup>, Арсютов Д.Г.<sup>2</sup>, Ходжаев Н.С.<sup>2</sup>, Бойко Э.В.<sup>3</sup>, Правосудова М.М.<sup>3</sup>, Чупров А.Д.<sup>4</sup>, Кувайцева Ю.С.<sup>4</sup>, Горбунова Н.Ю.<sup>5</sup>, Маркова А.А.<sup>5</sup>, Пшеничных М.В.<sup>6</sup>, Поступаева Н.В.<sup>6</sup>, Малышева Ю.В.<sup>7</sup>, Иванов А.А.<sup>7</sup>, Еремина А.В.<sup>8</sup>, Трунов А.Н.<sup>8</sup>, Черных В.В.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН)  
Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) «Межотраслевой научно-технический комплекс (МНТК) «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Россия, 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Россия, 192283, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, 21

<sup>4</sup> Оренбургский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова  
Россия, 460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17

<sup>5</sup> Чебоксарский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Россия, 428028, Чувашская Республика, г. Чебоксары, проспект Тракторостроителей, 10

<sup>6</sup> Хабаровский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Россия, 680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211

<sup>7</sup> Иркутский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Россия, 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

<sup>8</sup> Новосибирский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Россия, 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – хроническая прогрессирующая оптиконейропатия, этиология которой связана с генетическими и негенетическими факторами. Полиморфизмы SNP генов *IL-10* и *MMP2* ассоциированы с ПОУГ, однако характер ассоциированности зависит от этнического состава населения. Для Российской Федерации, население которой состоит из представителей 190 национальностей, это актуальная проблема.

**Цель** исследования – многоцентровый сравнительный анализ распределения SNP генов *IL-10* и *MMP2* как потенциальных факторов прогноза развития заболевания в группах пациентов с ПОУГ в четырех регионах населения России: Новосибирской, Ленинградской и Оренбургской областей, Чувашской Республики.

**Материалы и методы.** Обследованы 499 пациентов с ПОУГ (основная группа) из четырех филиалов Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза», 530 человек без патологии ор-

ганов зрения (контроль 1) и 100 пациентов с катарактой (контроль 2). Генотипирование генов *IL-10* (полиморфизмы rs1800896, rs1800872) и *MMP2* (полиморфизм rs243865) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени согласно инструкции фирмы производителя («Литех» и «Синтол», Россия). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  с учетом поправки Бонферрони.

**Результаты.** Выявлено достоверное преобладание локуса -1082 аллеля *A* (ген *IL-10*) у пациентов с ПОУГ относительно лиц с катарактой и здоровых. Установлено повышение частоты генотипа *AA* (*IL-10*) в обеих позициях и снижение частоты -1306 ТТ (*MMP2*). Сходные закономерности установлены для межлокусных генотипов *IL-10* и *MMP2*. Получены данные о наличии достоверных различий в характере распределения аллелей, генотипов между регионами России. Наиболее отличалась от остальных регионов группа пациентов Ленинградской области, что может быть связано с ее многолетним проживанием совместно с коренным населением финно-угорского происхождения.

**Заключение.** Полученные данные необходимо учитывать при разработках дополнительных критериев прогноза предрасположенности к развитию ПОУГ, что актуально при наличииотяященного семейного анамнеза.

**Ключевые слова:** *IL-10*, *MMP2*, SNP, ПОУГ

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве между НИИКЭЛ – филиалом ИЦиГ СО РАН и Новосибирским филиалом МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Все участники подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Исследование одобрено комитетами по биоэтической этике НИИКЭЛ – филиалом ИЦиГ СО РАН (протокол № 177 от 02.02.2003) и Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России (протокол № 2 от 2.09.2018).

**Для цитирования:** Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Арсюттов Д.Г., Ходжаев Н.С., Бойко Э.В., Правосудова М.М., Чупров А.Д., Кувайцева Ю.С., Горбунова Н.Ю., Маркова А.А., Пшеничников М.В., Поступаева Н.В., Малышева Ю.В., Иванов А.А., Еремина А.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Межрегиональные различия распределения SNP генов *IL-10* и *MMP2* в группах пациентов с первичной открытоугольной глаукомой по данным многоцентрового исследования в Российской Федерации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(3):68–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-68-80>.

## Interregional differences in *IL-10* and *MMP2* gene polymorphisms in groups of patients with primary open-angle glaucoma in the Russian Federation according to a multicenter study

Konenkov V.I.<sup>1</sup>, Shevchenko A.V.<sup>1</sup>, Prokofiev V.F.<sup>1</sup>, Arsyutov D.G.<sup>2</sup>, Khodjaev N.S.<sup>2</sup>, Boiko E.V.<sup>3</sup>, Pravosudova M.M.<sup>3</sup>, Chuprov A.D.<sup>4</sup>, Kuvaitseva Yu.S.<sup>4</sup>, Gorbunova N.Yu.<sup>5</sup>, Markova A.A.<sup>5</sup>, Pshenichnov M.V.<sup>6</sup>, Postupaeva N.V.<sup>6</sup>, Malysheva Yu.V.<sup>7</sup>, Ivanov A.A.<sup>7</sup>, Eremina A.V.<sup>8</sup>, Trunov A.N.<sup>8</sup>, Chernykh V.V.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IC&G SB RAS)  
2 Timakov St., 630060 Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
59a Beskudnikovskiy Blv., 127486 Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Saint Petersburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
21a Yaroslav Hashek St., 192283 Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
17 Salmyshskaya St., 460047 Orenburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
10 Traktorostroiteley Ave., 428028 Cheboksary, Russian Federation

<sup>6</sup> Khabarovsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
211 Tikhookeanskaya St., 680033 Khabarovsk, Russian Federation

<sup>7</sup> Irkutsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
337 Lermontov St., 664033 Irkutsk, Russian Federation

<sup>8</sup> Novosibirsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
10 Kolhidskaya St., 630096 Novosibirsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background.** Primary open-angle glaucoma (POAG) is optic neuropathy, the etiology of which is associated with genetic and non-genetic factors. *IL-10* and *MMP2* SNPs are associated with POAG, but the nature of the association depends on the ethnic profile of the population. For the Russian Federation, whose population includes 190 nationalities, this issue is relevant.

**Aim.** To perform a multicenter comparative analysis of the *IL-10* and *MMP2* SNPs as potential factors for predicting the development of POAG in patients in four regions of the Russian Federation: the Novosibirsk, Leningrad, and Orenburg Regions, and the Chuvash Republic.

**Materials and methods.** We examined 499 POAG patients from 4 branches of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (main group), 530 people without visual pathology (control 1), and 100 patients with cataracts (control 2). Genotyping of *IL10* (rs1800896 and rs1800872 SNPs) and *MMP-2* (rs243865) was performed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) according to the manufacturer's instructions (Lytex and Syntol, Russia). The differences were considered statistically significant at the Bonferroni-corrected  $p < 0.05$ .

**Results.** An increase in the incidence of *IL-10-1082 A* was revealed in POAG patients compared to patients with cataract and healthy individuals. An increase in the incidence of *IL-10 AA* in both regions and a decrease in the frequency of *MMP2-1306 TT* were found. Similar patterns were established for interlocus *IL-10* and *MMP2* genotypes. The group of patients in the Leningrad Region differed the most compared to other regions, which may be due to their long-term residence together with the indigenous Finno – Ugric peoples.

**Conclusion.** The data obtained should be taken into account when developing additional criteria for predicting predisposition to POAG, which is important in case of POAG in the family history.

**Keywords:** *IL-10*, *MMP2*, SNP, POAG

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The work was carried out within the agreement on scientific and practical cooperation between the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology and the Novosibirsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution.

**Conformity with the principles of ethics.** All study participants signed an informed consent to personal data processing. The study was approved by the Bioethics Committee at the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Minutes No. 177 dated February 2, 2003) and Novosibirsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Minutes No. 2 dated September 2, 2018).

**For citation:** Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Arsyutov D.G., Khodjaev N.S., Boiko E.V., Pravosudova M.M., Chuprov A.D., Kuvaitseva Yu.S., Gorbunova N.Yu., Markova A.A., Pshenichnov M.V., Postupaeva N.V., Malysheva Yu.V., Ivanov A.A., Eremina A.V., Trunov A.N., Chernykh V.V. Interregional differences in *IL-10* and *MMP2* gene polymorphisms in groups of patients with primary open-angle glaucoma in the Russian Federation according to a multicenter study. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(3):68–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-68-80>.

## ВВЕДЕНИЕ

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – это хроническая прогрессирующая оптиконейропатия, которая объединяет группу заболеваний; ее этиология не до конца изучена. В объяснении ее возникновения и развития преобладает многофакторная концепция с вовлечением разнообразных генетических и негенетических факторов [1]. Среди причин неустраняемой слепоты в России глаукома занимает одно из ведущих мест, превышая среднеевропейский показатель в 1,5–2 раза [2]. Помимо генетической предрасположенности в развитии ПОУГ важное место занимают нарушения оттока внутриглазной жидкости, вызванные сбоем процессов ангиогенеза, повреждение зрительного нерва и потеря ганглиозных клеток сетчатки [3]. В оттоке внутриглазной жидкости (ВГЖ) принимают участие как сосудистые, кровеносные, лимфатические и сосудистые сети, так внесосудистые пространства, важнейшим компонентом которых является внеклеточный экстрацеллюлярный матрикс [4].

Матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMP) – это семейство протеолитических ферментов, которые расщепляют компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ) и играют важную роль во многих биологических процессах, включая развитие и ремоделирование тканей как в норме, так и при заболеваниях. Это семейство цинксодержащих эндопептидаз, катализирующих реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса, которое состоит из более чем 20 ферментов в организме человека. Субстратами для MMP являются желатиназы, представленные коллагеном 4-го типа, агреканом, желатином и фибронектином. На активность металлопротеиназ влияет уровень экспрессии самих MMP и их тканевых ингибиторов. В глазу MMP-опосредованный оборот ВКМ в юкстаканаликулярной области трабекулярной сети снижает сопротивление оттока в обычном пути и помогает поддерживать гомеостаз внутриглазного давления [5, 6].

Матриксные металлопротеиназы вовлечены в патогенез различных типов глаукомы, содержание MMP-2 и -9 существенно выше в глаукоматозных глазах по сравнению со здоровыми глазами. Эти изменения были обнаружены в водянистой влаге, радужно-роговичном углу и теноновой капсуле у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, первичной закрытоугольной глаукомой и эксфолиативной глаукомой. Повышение содержания металлопротеиназы-9 как в системном кровотоке, так и локально может свидетельствовать о нарушении процессов клеточного ремоделирования в структу-

рах глаза, что способствует формированию аутоиммунного воспаления с деструкцией тканей [7].

Установлены ассоциации ряда SNP генов не только с развитием ПОУГ, но и с такими компонентами ее формирования, как связь генотипов 1G2G (ген *MMP1*), СТ (ген *MMP9*) ( $p < 0,001$ ) и СТ (ген *IL-1b*) ( $p < 0,05$ ) со снижением толщины слоя нервных волокон сетчатки в группе пациентов с ПОУГ. Результаты показали связь сниженной площади ободка с генотипом АG (ген *MMP12*) ( $p < 0,001$ ). Нормальное значение этого показателя наблюдалось в группе пациентов с ПОУГ, связанное с генотипами ТС (ген *TIMP-1*) ( $p < 0,05$ ) и СТ (ген *IL-1b*) ( $p < 0,05$ ). Наконец, результаты показали связь генотипа СТ (ген *MMP9*) ( $p < 0,001$ ) со снижением индекса экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) в группе пациентов с ПОУГ [8].

У человека ген *MMP2* находится на 16-й хромосоме. Всего было изучено 37 полиморфизмов, расположенных в гене *MMP2*, большинство из которых находятся в промоторной области. Основными изученными полиморфизмами являются варианты rs243865, rs2285053, rs243866 и rs243864, способные влиять на уровень экспрессии кодируемых белковых молекул с регуляторной активностью.

Важнейшее значение в регуляции функциональной активности MMP играют цитокины, и, в частности, ингибиторный иммуносупрессивный интерлейкин-10. Он стимулирует тканевые ингибиторы металлопротеиназ и ингибирует экспрессию MMP, влияя таким образом на индукцию ангиогенеза [9].

У человека интерлейкин-10 (IL-10) кодируется геном *IL-10*, расположенным на длинном плече хромосомы 1. Промотор гена *IL-10* характеризуется наличием полиморфизмов, которые могут существенно влиять на экспрессию IL-10 у разных людей [10]. Из 49 выявленных полиморфизмов 46 являются однонуклеотидными полиморфизмами (SNP), два – микросателлитными полиморфизмами, а одно – небольшим (3-буквенным) выпадением. Двадцать восемь полиморфизмов встречаются в промоторной области гена, 20 полиморфизмов являются некодирующими интронными или синонимичными заменами, и только один полиморфизм приводит к изменению аминокислотной последовательности белка.

Исходя из этих данных, нами была сформулирована цель исследования – провести многоцентровый сравнительный анализ распределения трех SNP двух функционально связанных генов *IL-10* и *MMP2* как потенциальных полигенных факторов прогноза развития заболевания в группах пациентов с ПОУГ в Новосибирской, Ленинградской и Оренбургской областях, Чувашской Республике. Эти исследования

актуальны для Российской Федерации, на территории которой, по данным последней переписи населения, проживают представители более 190 национальностей различной этнической принадлежности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное многоцентровое генетическое исследование «случай – контроль» 499 больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ, основная группа) из четырех регионов Российской Федерации, находящихся на лечении и под наблюдением в Новосибирском (199 чел.), Чебоксарском (100 чел.), Оренбургском (100 чел.) и Санкт-Петербургском (100 чел.) филиалах ФГАУ НИМЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. В исследование вошли пациенты от 36 до 91 года, медиана возраста 71,0 [66,0; 76,0] год. Среди них мужчин было 259 человек (51,9%), женщин – 240 (48,1%).

Контрольную группу 1 (530 человек) составили практически здоровые индивидуумы, в том числе 157 мужчин и 373 женщины в возрасте 18–69 лет. В контрольную группу 2 вошли 100 пациентов с катарактой, проходивших лечение в Новосибирском филиале МНТК «Микрохирургия глаза». Родственники ни в группы пациентов, ни в контрольную группу не включались.

Исследование одобрено комитетами по биомедицинской этике НИИКЭЛ – филиалом ИЦиГ СО РАН (протокол № 177 от 02.02.2003) и Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России (протокол № 2 от 2.09.2018) и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (г. Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). От всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерий включения в группу обследования – наличие у пациента первичной открытоугольной глаукомы II и III стадии с переднезадней осью глаза 22,5–24,5 мм.

Критерии исключения: наличие у пациентов любых наследственных и генетических заболеваний, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации (включая рассеянный склероз, сахарный диабет любой формы, катаракты (полной, если затрудняла проведению инструментального обследования), неоваскулярной, пигментной глаукомы, глаукомы низкого давления, кератитов и увеитов различной этиологии и локализации, тромбоза центральной вены сетчатки, центральной серозной

хориоретинопатии, влажной формы возрастной макулярной дегенерации, травм и ожогов глаз в анамнезе.

Верификация диагноза «первичная открытоугольная глаукома» проводилась на основании разработанных и утвержденных критериев, изложенных в клинических рекомендациях «Глаукома первичная открытоугольная» ([http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie\\_rekomendacii\\_POUG\\_2022.pdf](http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf)).

Для оценки уровня внутриглазного давления (ВГД) использовались данные аппланационной тонометрии. Структурные патологические изменения нейроретинального комплекса оценивали на основании протоколов анализа ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) (по данным оптической когерентной томографии). Типичные дефекты поля зрения, соответствующие повреждению ДЗН и СНВС, подтверждались периметрическим показателем *MD* (среднее отклонение светочувствительности) и сужением границ поля зрения по назальным изоптерам. Открытие иридокорнеального угла до степени 3–4 подтверждалось данными гониоскопии. С учетом того, что российская классификация ПОУГ включает четыре клинико-патогенетические формы (псевдоэксфолиативную глаукому, первичную простую, глаукому низкого давления, пигментную глаукому), проводили биомикроскопию переднего отрезка глаза, результаты которой позволяли проводить дифференциальную диагностику и корректный отбор пациентов. В исследование были включены пациенты с псевдоэксфолиативной глаукомой и первичной простой глаукомой.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов промоторных регионов гена *IL-10* (-592 C/A, rs1800872 и -1082 G/A, rs1800896) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) с использованием красителя Syber Green («Литех» и «Синтол», Россия) на амплификаторе «ДТ-96» («ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции фирмы производителя. Выделение ДНК и проведение RT-PCR анализа проводилось на единой приборной и реагентной базе в лаборатории клинической иммуногенетики НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы для расширенной аналитики данных – IBM SPSS Statistics 23, а также с использованием специализированных программ объемной обработки биоинформации, включая многомерный генетический анализ: Arlequin 3.5.2, SNPstats и Cytoscape 3.10.3. При анализе результатов генетического исследования рассчитывали частоту встречаемости аллелей, генотипов и их полилокус-

ных комбинаций, отношение шансов (OR), 95 % доверительный интервал для OR (95% CI). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга, основанного на использовании точного критерия Фишера. Уровень значимости различий частот распределения генетических признаков (аллелей, простых и комплексных генотипов) в сравниваемых группах определяли по двустороннему критерию точного метода Фишера для четырехпольных таблиц ( $p_{\_TМF2}$ ). Для устранения эффекта множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования необходимо было определить группы сравнения результатов, выявленных среди пациентов с ПОУГ, с так называемыми контрольными выборками. В качестве последних нами были определены группа здоровых лиц (контроль 1) как наиболее представительная и группа пациентов с катарактой, у которых не выявлено повышение ВГД (контроль 2, 100 человек). В группу сравнения (контроль 1) вошли 530 человек, по половому и возрастному составу соответствующих группе пациентов с ПОУГ (499 человек). Результаты сравнения распределения исследованных показателей представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты распределения частот SNP rs243865 гена *MMP-2*, rs1800896 и rs1800872 гена *IL-10* в группах пациентов с ПОУГ и здоровых лиц

Полиморфный участок гена	Аллели/ генотипы	ПОУГ		Доноры			
		Частота, %	Частота, %	OR	OR_CI95	$p_{\_TМF2}$	$p_{\_COR}$
IL10-592	C	77,45	79,94	0,86	0,69–1,07	0,1869	0,3738
IL10-592	A	22,55	20,06	1,16	0,93–1,44	0,1869	0,3738
IL10-1082	A	63,13	49,78	1,73	1,38–2,16	0,0001	0,0002
IL10-1082	G	36,87	50,22	0,58	0,46–0,73	0,0001	0,0002
MMP2-1306	C	75,65	74,61	1,06	0,84–1,33	0,6389	1,2778
MMP2-1306	T	24,35	25,39	0,95	0,75–1,19	0,6389	1,2778
IL10-592	CC	60,72	62,55	0,93	0,72–1,20	0,5562	1,6686
IL10-592	CA	33,47	34,77	0,94	0,72–1,23	0,6870	2,0610
IL10-592	AA	5,81	2,67	2,25	1,15–4,37	0,0174	0,0522
IL10-1082	AA	38,48	22,77	2,12	1,48–3,04	0,0001	0,0003
IL10-1082	AG	49,30	54,02	0,83	0,60–1,14	0,2604	0,7812
IL10-1082	GG	12,22	23,21	0,46	0,31–0,69	0,0002	0,0006
MMP2-1306	CC	55,71	57,05	0,95	0,71–1,26	0,7184	2,1552
MMP2-1306	CT	39,88	35,11	1,23	0,92–1,64	0,1840	0,5520
MMP2-1306	TT	4,41	7,84	0,54	0,39–0,98	0,0454	0,1362
IL10-592:IL10-1082	CC-AA	17,03	10,81	1,69	1,04–2,75	0,0325	0,2600
IL10-592:IL10-1082	CC-AG	32,67	32,88	0,99	0,71–1,39	1,0000	8,0000
IL10-592:IL10-1082	CC-GG	11,02	18,92	0,53	0,34–0,82	0,0063	0,0504
IL10-592:IL10-1082	CA-AA	16,63	9,91	1,81	1,10–2,99	0,0217	0,1736
IL10-592:IL10-1082	CA-AG	15,63	20,72	0,71	0,47–1,06	0,1086	0,8688
IL10-592:IL10-1082	CA-GG	1,20	4,50	0,26	0,09–0,72	0,0106	0,0848
IL10-592:IL10-1082	AA-AA	4,81	1,80	2,75	0,94–8,03	0,0604	0,4832
IL10-592:IL10-1082	AA-AG	1,00	0,45	2,24	0,26–19,26	0,6723	5,3784
IL10-592:MMP2-1306	CC-CC	35,07	32,91	1,10	0,82–1,49	0,5440	4,3520
IL10-592:MMP2-1306	CC-CT	22,65	24,60	0,90	0,64–1,25	0,5514	4,4112
IL10-592:MMP2-1306	CC-TT	3,01	5,11	0,58	0,28–1,18	0,1357	1,0856
IL10-592:MMP2-1306	CA-CC	17,23	21,41	0,76	0,54–1,09	0,1414	1,1312
IL10-592:MMP2-1306	CA-CT	14,83	10,54	1,48	0,95–2,29	0,0882	0,7056
IL10-592:MMP2-1306	CA-TT	1,40	2,88	0,48	0,18–1,30	0,1934	1,5472
IL10-592:MMP2-1306	AA-CC	3,41	2,24	1,54	0,63–3,76	0,3993	3,1944
IL10-592:MMP2-1306	AA-CT	2,40	0,32	7,69	0,99–54,42	0,0211	0,1688
IL10-1082:MMP2-1306	AA-CC	20,24	11,90	1,88	1,17–3,01	0,0072	0,0648
IL10-1082:MMP2-1306	AA-CT	17,23	9,52	1,98	1,18–3,31	0,0080	0,0720
IL10-1082:MMP2-1306	AA-TT	1,00	1,43	0,70	0,17–2,95	0,7000	6,3000
IL10-1082:MMP2-1306	AG-CC	28,66	27,62	1,05	0,73–1,51	0,8552	7,6968

Окончание табл. 1

Полиморфный участок гена	Аллели/ генотипы	ПОУГ	Доноры	OR	OR_СI95	$p_{\_TМF2}$	$p_{\_CОR}$
		Частота, %					
IL10-1082:MMP2-1306	AG-CT	18,04	21,90	0,78	0,53–1,17	0,2508	2,2572
IL10-1082:MMP2-1306	AG-TT	2,61	3,81	0,68	0,28–1,65	0,4665	4,1985
IL10-1082:MMP2-1306	GG-CC	6,81	15,24	0,41	0,24–0,68	0,0010	0,0090
IL10-1082:MMP2-1306	GG-CT	4,61	7,14	0,63	0,32–1,23	0,2006	1,8054
IL10-1082:MMP2-1306	GG-TT	0,80	1,43	0,56	0,12–2,51	0,4284	3,8556
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306	CC-AA-CC	9,62	3,83	2,67	1,24–5,76	0,0089	0,1869
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-CC	6,21	11,48	0,51	0,29–0,89	0,0208	0,4368
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306	CA-AA-CT	7,82	2,39	3,46	1,34–8,90	0,0057	0,1197
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306	CA-GG-CC	0,60	3,83	0,15	0,04–0,58	0,0036	0,0756
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306	AA-AA-CT	2,20	0,00	5,15	0,67–39,89	0,0396	0,8316

Примечание. Здесь и в табл. 2:  $p_{\_TМF2}$  – значимость двустороннего критерия точного метода Фишера;  $p_{\_CОR}$  – значимость с учетом поправки Бонферрони.

Как следует из приведенных данных, распределение аллелей гена *IL-10* в позиции -592 и аллелей гена *MMP2* в позиции -1306 аналогично в обеих сопоставляемых группах, тогда как в позиции -1082 выявлено достоверное преобладание аллеля *A* среди пациентов.

Для генотипов SNP гена *IL-10* установлено повышение частоты гомозиготных вариантов *AA* в обеих позициях и снижение частоты гомозиготного варианта *TT* гена *MMP2* в исследованной позиции -1306. Выявлено также в группе пациентов с ПОУГ незначительное повышение частоты генотипов *CC-AA* и *CA-AA* наряду со снижением частот генотипов гена *IL-10*, содержащих аллель *G*. Сходные закономерности установлены и для межлокусных генотипов генов *IL-10* и *MMP2*, для которых характерно сочетание аллелей *A* и *C* в позициях -592 и -1082 и гомозиготы *GG* в комбинации с гомозиготой *CC* в позиции -1082. Для трехлокусных комбинаций выявлены незначительные разнонаправленные изменения.

Проведенные исследования пациентов Новосибирского филиала МНТК показали, что в отличие от контрольной группы пациентов с катарактой, у которых не выявлено повышение ВГД, среди пациентов с ПОУГ также установлено значительное снижение частоты гомозиготного варианта *TT* гена *MMP2* в позиции -1306 ( $OR = 0,33$ ;  $p_{\_cor} = 0,0258$ ). Причем эта закономерность сохраняется и в комплексном генотипе IL10-1082:MMP2-1306 AA-TT ( $OR = 0,07$ ;  $p_{\_cor}=0,0207$ ); и с меньшей степенью достоверности в комплексном генотипе IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CC-AA-TT ( $OR = 0,08$ ;  $p_{\_TМF2} = 0,0039$ ;  $p_{\_cor} = 0,08$ ). Это заключение верифицируется и при сопоставлении данных, полученных в группе пациентов с ПОУГ, с результатами исследования значительной группы здоровых лиц (526 человек), использованных в качестве дополнительной контрольной группы. Частота распределе-

ния гомозиготного варианта *TT* в позиции *MMP2*-136 среди пациентов с ПОУГ также значительно ниже ( $OR = 0,54$ ;  $p = 0,045$ ), чем среди здоровых лиц без выявленных глазных болезней.

С учетом приведенных выше данных, эти результаты можно трактовать как косвенное свидетельство того, что уровень экспрессии ММ-2 у пациентов с ПОУГ должен быть выше, что можно расценивать, как один из возможных факторов нарушения состояния ВКМ при этом заболевании глаз. Для нашей многонациональной страны представляет интерес, насколько полученные данные являются общими для ряда регионов РФ, или по этим распределениям имеются значимые различия. Для получения ответа на этот вопрос мы провели совместное исследование с филиалами МНТК, расположенными в таких различных округах, как Северо-Западный (СЗФО), г. Санкт-Петербург; Приволжский (ПФО), г. Оренбург, г. Чебоксары, Сибирский (СФО) г. Новосибирск. Результаты этого многоцентрового исследования представлены в табл. 2.

Межрегиональные различия выявлены по целому ряду проанализированных генетических параметров между группами пациентов из Новосибирской области и Чувашской Республики (табл. 2). Вероятно, это связано с различным представительством населения монголоидного происхождения в этих регионах с преимущественно европеоидным населением. Установлено, что среди пациентов из НСО повышена частота генотипа *TT* в позиции -1306 гена *IL-10* при полном его отсутствии среди пациентов Чувашии. Также в этом регионе отмечено повышение частоты таких исследованных параметров, как двухлокусные генотипы *CC-CT* IL10-592:MMP2-1306; *AA-CT* IL10-1082: MMP2-1306 и трехлокусные гаплотипы IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306CC-AA-CT и *CA-GG-CT* IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306.

Таблица 2

Различия между параметрами распределения SNP rs243865 гена MMR2, rs1800872 гена IL-10 в группах пациентов с ПОУГ по данным четырех филиалов МНТК (частота указана в %)

Генотип полиморфизмов	I-НСО	2-ЧР	3-ОО	4-ЛО	p_TMF2		p_TMF2		p_TMF2		p_TMF2		p_COR		p_COR		p_COR	
					1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4		
MMR2-1306	74,87	74,50	78,00	76,00	0,9208	0,4190	0,8409	0,4810	0,8168	0,7216	1,8416	0,8380	1,6818	0,9620	1,6336	1,4432		
MMR2-1306	25,13	25,50	22,00	24,00	0,9208	0,4190	0,8409	0,4810	0,8168	0,7216	1,8416	0,8380	1,6818	0,9620	1,6336	1,4432		
MMR2-1306	55,28	49,00	58,00	61,00	0,3273	0,7114	0,3866	0,2567	0,1177	0,7734	0,9819	2,1342	1,1598	0,7701	0,3531	2,3202		
MMR2-1306	39,20	51,00	40,00	30,00	0,0633	0,9008	0,1273	0,1554	0,0038	0,1819	0,1899	2,7024	0,3819	0,4662	0,0114	0,5457		
MMR2-1306	5,53	0,00	2,00	9,00	0,0183	0,2315	0,3262	0,4975	0,0032	0,0582	0,0549	0,6945	0,9786	1,4925	0,0096	0,1746		
IL10-592:MMR2-1306	30,15	31,00	39,00	45,00	0,8946	0,1518	0,0145	0,2994	0,0579	0,4739	7,1568	1,2144	0,1160	2,0958	0,4632	3,7912		
IL10-592:MMR2-1306	17,09	34,00	18,00	27,00	0,0013	0,8722	0,0492	0,0151	0,3569	0,1751	0,0104	6,9776	0,3936	0,1057	2,8552	1,4008		
IL10-592:MMR2-1306	4,02	0,00	0,00	7,00	0,0553	0,0533	0,2731		0,0140	0,0140	0,4424	2,1848			0,1120	0,1120		
IL10-592:MMR2-1306	21,61	14,00	16,00	13,00	0,1217	0,2833	0,0843	0,8433	1,0000	0,6885	0,9736	2,2664	0,6744	5,9031	8,0000	5,5080		
IL10-592:MMR2-1306	20,10	14,00	19,00	1,00	0,2074	0,8785	0,0001	0,4464	0,0006	0,0001	1,6592	7,0280	0,0008	3,1248	0,0048	0,0008		
IL10-592:MMR2-1306	1,51	0,00	2,00	2,00	0,5533	1,0000	1,0000	0,4975	1,0000	0,4975	1,0000	4,4264	8,0000	3,4825	3,9800	8,0000		
IL10-592:MMR2-1306	3,52	4,00	3,00	3,00	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	8,0000	8,0000	8,0000	7,0000	8,0000	8,0000		
IL10-592:MMR2-1306	2,01	3,00	3,00	2,00	0,6901	0,6901	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	5,5208	5,5208	8,0000	7,0000	8,0000	8,0000		
IL10-1082:MMR2-1306	20,60	18,00	19,00	23,00	0,6463	0,8785	0,6556	1,0000	0,4839	0,6029	5,8167	7,9065	5,9004	7,0000	4,3551	5,4261		
IL10-1082:MMR2-1306	12,56	26,00	21,00	14,00	0,0053	0,0630	0,7193	0,5050	0,0509	0,2640	0,0477	0,5670	6,4737	3,5350	0,4581	2,3760		
IL10-1082:MMR2-1306	0,50	0,00	2,00	2,00	1,0000	0,2600	0,2600	0,4975	0,4975	1,0000	9,0000	2,3400	2,3400	3,4825	4,4775	9,0000		
IL10-1082:MMR2-1306	27,14	21,00	36,00	32,00	0,2619	0,1414	0,4174	0,0278	0,1086	0,6545	2,3571	1,2726	3,7566	0,1946	0,9774	5,8905		
IL10-1082:MMR2-1306	21,61	19,00	16,00	12,00	0,6522	0,2833	0,0568	0,7102	0,2408	0,5416	5,8698	2,5497	0,5112	4,9714	2,1672	4,8744		
IL10-1082:MMR2-1306	3,52	0,00	0,00	6,00	0,0998	0,0998	0,3711		0,0289	0,0289	0,8982	0,8982	3,3399		0,2601	0,2601		
IL10-1082:MMR2-1306	7,54	10,00	3,00	6,00	0,5091	0,1955	0,8112	0,0818	0,4353	0,4977	4,5819	1,7595	7,3008	0,5726	3,9177	4,4793		
IL10-1082:MMR2-1306	5,03	6,00	3,00	4,00	0,7872	0,5544	0,7801	0,4977	0,7475	1,0000	7,0848	4,9896	7,0209	3,4839	6,7275	9,0000		
IL10-1082:MMR2-1306	1,51	0,00	0,00	1,00	0,5533	0,5533	1,0000		1,0000	1,0000	4,9797	4,9797	9,0000		9,0000	9,0000		
IL10-592:IL10-1082:MMR2-1306	8,04	7,00	8,00	17,00	0,8221	1,0000	0,0300	1,0000	0,0484	0,0856	16,4420	19,0000	0,6000	16,0000	0,9680	1,6264		
IL10-592:IL10-1082:MMR2-1306	1,51	17,00	5,00	11,00	0,0001	0,1229	0,0005	0,0115	0,3083	0,1913	0,0020	2,3351	0,0100	0,1840	6,1660	3,6347		

Окончание табл. 2

Генотип полиморфизмов	1- HCO	2-ЧР	3-ОО	4-ЛО	p_TMF2		p_TMF2		p_TMF2		p_TMF2		p_COR		p_COR		p_COR	
					1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CC-AA-TT	0,00	0,00	0,00	1,00		0,3344		1,0000		1,0000			6,6880		20,0000		20,0000	19,0000
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CC-AG-CC	15,08	14,00	29,00	23,00	0,8641	0,0055	0,1084	0,0153	0,1445	0,4204	17,2820	0,1045	2,1680	0,2448	2,8900	7,9876		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CC-AG-CT	10,55	14,00	10,00	12,00	0,4461	1,0000	0,6997	0,5146	0,8339	0,8217	8,9220	19,0000	13,9940	8,2336	16,6780	15,6120		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CC-AG-TT	2,51	0,00	0,00	5,00	0,1728	0,1728	0,3108		0,0594	0,0594	3,4560	3,2832	6,2160		1,1880	1,1286		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CC-GG-CC	7,04	10,00	2,00	5,00	0,3752	0,0998	0,6193	0,0330	0,2828	0,4448	7,5040	1,8962	12,3860	0,5280	5,6560	8,4512		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CC-GG-CT	5,03	3,00	3,00	4,00	0,5544	0,5544	0,7801	1,0000	1,0000	1,0000	11,0880	10,5340	15,6020	16,0000	20,0000	19,0000		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CC-GG-TT	1,51	0,00	0,00	1,00	0,5533	0,5533	1,0000		1,0000	1,0000	11,0660	10,5130	20,0000		20,0000	19,0000		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CA-AA-CC	10,05	8,00	9,00	3,00	0,6762	0,8387	0,0371	1,0000	0,2134	0,1338	13,5240	15,9350	0,7420	16,0000	4,2680	2,5422		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CA-AA-CT	9,55	6,00	13,00	1,00	0,3783	0,4281	0,0054	0,1464	0,1184	0,0013	7,5660	8,1339	0,1080	2,3424	2,3680	0,0247		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CA-AA-TT	0,50	0,00	2,00	1,00	1,0000	0,2600	1,0000	0,4975	1,0000	1,0000	20,0000	4,9400	20,0000	7,9600	20,0000	19,0000		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CA-AG-CC	11,06	6,00	6,00	9,00	0,2072	0,2072	0,6895	1,0000	0,5928	0,5928	4,1440	3,9368	13,7900	16,0000	11,8560	11,2630		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CA-AG-CT	10,55	5,00	6,00	0,00	0,1300	0,2844	0,0002	1,0000	0,0594	0,0289	2,6000	5,4036	0,0040	16,0000	1,1880	0,5491		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CA-AG-TT	1,01	0,00	0,00	1,00	0,5533	0,5533	1,0000		1,0000	1,0000	11,0660	10,5130	20,0000		20,0000	19,0000		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CA-GG-CC	0,50	0,00	1,00	1,00	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	20,0000	19,0000	20,0000	16,0000	20,0000	19,0000		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 CA-GG-CT	0,00	3,00	0,00	0,00	0,0367			0,2462	0,2462		0,7340			3,9392	4,9240			
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 AA-AA-CC	2,51	3,00	2,00	3,00	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	20,0000	19,0000	20,0000	16,0000	20,0000	19,0000		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 AA-AA-CT	1,51	3,00	3,00	2,00	0,4054	0,4054	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	8,1080	7,7026	20,0000	16,0000	20,0000	19,0000		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 AA-AG-CC	1,01	1,00	1,00	0,00	1,0000	1,0000	0,5533	1,0000	1,0000	1,0000	20,0000	19,0000	11,0660	16,0000	20,0000	19,0000		
IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 AA-AG-CT	0,50	0,00	0,00	0,00	1,0000	1,0000	1,0000				20,0000	19,0000	20,0000					

Примечание. 1-НСО – Новосибирская область, 2-ЧР – Чувашская Республика, 3-ОО – Оренбургская область, 4-ЛО – Ленинградская область.

При этом последний генотип выявлен исключительно среди пациентов из Чувашской Республики и ни разу не встречался среди пациентов из остальных трех областей. Возможно, это связано с большей долей монголоидного населения в этом регионе России.

Группа пациентов из Оренбургской области оказалась более близкой по характеру распределения исследуемых параметров с населением из НСО. В этой группе выявлено лишь одно отличие, связанное с возрастанием частоты генотипа СС-АГ-СС IL10-92:IL10-1082:MMP2-1306.

Наиболее отличающимся от остальных трех регионов выглядит группа пациентов из Ленинградской области, что может быть связано с ее многолетним проживанием совместно с коренным населением финно-угорского происхождения. Среди пациентов этого региона выявлено повышение частоты встречаемости генотипов СС-СС IL10-592:MMP2-1306; СС-СТIL10-592:MMP2-1306; СС-АА-СС IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306; СС-АА-СТ IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306. Наряду с этим отмечено снижение частоты распространения таких признаков, как генотипы СА-СТ IL10-592:MMP2-1306; СА-АА-СС IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306; СА-АА-СТ IL10-592:IL10-1082:MMP2-1306 и СА-АГ-СТ IL10-592: IL10-1082:MMP2-1306. При этом частота последних двух признаков варьирует в интервале от 0,00 до 1,00.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Промежуточным итогом этого раздела исследования может стать констатация факта значительных различий в частотах выявления исследованных полигенных показателей ассоциированности ПОУГ с SNP функционально связанных генов с установлением достоверных различий между значительными группами пациентов в исследованных регионах России. Отсюда следует вывод о необходимости использования региональных стандартов при разработке прогностических критериев предрасположенности индивида к развитию ПОУГ даже при условии отягощенного семейного анамнеза. Для такой многонациональной страны, как Россия, это является необходимым условием разработки персонализированных подходов в медицине.

Поскольку сосудистые и капиллярные сети интегрированы в пространство ВКМ, процессы регуляции его метаболизма и регуляции ангиогенеза также являются взаимообусловленными. Процессы ангиогенеза находятся под контролем многочисленных семейств цитокинов, хемокинов и факторов роста со сложным характером воздействия на сосудистые и внесосудистые пути внутриглазной жидкости, кро-

ви, лимфы и взаимодействия друг с другом [11, 12]. Помимо большого семейства проангиогенных факторов в балансе поддержания гомеостаза дренажа ВГЖ значительную роль играют и цитокины с антиангиогенным эффектом, из которых IL-10 является одним из важнейших.

Однонуклеотидный полиморфизм гена *IL-10* и гаплотипы -1082, -819, -592 связаны с различной экспрессией IL-10 *in vitro*. При этом гаплотипы -1082 А, -819 Т, -592 А ассоциированы с пониженной экспрессией *IL-10* по сравнению с гаплотипами -1082 G, -819 С, -592 С. Считается, что до 75% индивидуальных различий в экспрессии *IL-10* могут быть обусловлены генетическими различиями [13].

Имеются данные о том, что *IL-10* оказывает свое иммуносупрессивное действие, в том числе и путем ингибирования ангиогенеза. Показано, что *IL-10* стимулирует тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPS) и ингибирует экспрессию MMP, влияя таким образом на индукцию ангиогенеза [9].

Кроме того, в процессе нейровоспаления, характерного для ПОУГ, макрофаги М2, продуцируя IL-10, способны ингибировать синтез MMP-9, что приводит к снижению макрофагальной инфильтрации тканей, блокаде активации и дифференцировки Т-клеток и разрушению миелина [14]. Активация ядерного фактора каппа В (NFκB) во время нейровоспаления также приводит к снижению синтеза IL-10 [15].

Полиморфизм rs243865 *MMP2* представлен заменой С→Т в позиции -1306 в промоторе. Этот вариант Т нарушает связывание со стимулирующим белком 1 (Sp1), который является фактором транскрипции гена, что приводит к снижению экспрессии *MMP2* [16]. А наличие в геноме человека аллеля С в этой позиции приводит к возрастанию концентрации *MMP2* в циркуляторном русле [17].

Таким образом, все три исследованных нами SNP своими заменами в промоторных областях связаны с уровнем экспрессии кодируемых этими генами белковых молекул с регуляторными свойствами, и варианты их наличия в геноме человека оказывают свое влияние на состояние ВКМ, что может являться факторами реализации генетической предрасположенности индивида к развитию связанных с этими процессами заболеваний.

Важно отметить, что выявленные нами закономерности ассоциированности развития ПОУГ с SNP генов *IL-10* и *MMP2* в популяции населения России не являются исчерпывающими в плане участия полиморфных участков генов цитокинов.

Так, установлены ассоциативные связи предрасположенности к развитию ПОУГ среди населения

юга России с SNP генов *TNF $\alpha$*  и *IL1 $\beta$* , причем у респондентов редкого аллеля 308A и обладателей генотипов 308G/A +308A/A отмечено увеличение содержания TNF $\alpha$  в слезной жидкости – 49 (14,0–90,0) пкг/мл по сравнению с пациентами, имеющими генотип 308G/G [18].

В наших исследованиях населения Западной Сибири показано снижение частоты 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 [19].

В работе А. Golshan-Tafti и соавт. (2024), которая включает 442 случая ПОУГ и 672 контрольных случая, изучались полиморфизмы *IL-10* -592C>A, -819T>C и -1082A>G. По данным этого метаанализа, выявлена достоверная связь между -592C>A, -819T>C и -1082A>G в гене *IL-10* с предрасположенностью к ПОУГ среди населения монголоидного происхождения [20].

Показано, что полиморфные локусы rs1799750 *MMP1* и rs2250889 *MMP9*, играющие наиболее существенную роль в формировании подверженности к ПОУГ (входят в состав наибольшего количества моделей SNP×SNP взаимодействий, ассоциированных с развитием заболевания), имеют важное функциональное значение в организме (эпигенетические эффекты, eQTL, sQTL, несинонимическая замена). Полиморфизм rs1799750 *MMP1* находится в области регуляторных мотивов ДНК, взаимодействующих с регуляторными белками CFOS и GATA2, регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 в пяти клеточных культурах и тканях, регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры в шести различных культурах клеток, тканях и органах, находится в области сайтов связывания с 21 транскрипционным фактором, ассоциирован с уровнем экспрессии трех генов (*MMP1*, *MMP10*, *WTAPP1*).

Полиморфный локус rs2250889 определяет несинонимическую замену в гене *MMP9* (p.Arg574Pro), локализован в эволюционно консервативном регионе ДНК. Расположен в регионе модифицированных гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры во множестве различных культур клеток, тканях и органах. Находится в области регуляторного мотива ДНК, взаимодействующего с регуляторным белком CTCF, расположен в регионе сайтов связывания с двумя транскрипционными факторами (NRSF\_disc3 и NRSF\_known2), ассоциирован с уровнем транскрипции трех генов (*PLTP*, *PCIF1*, *NEURL2*) и уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *SLC12A5* [7].

Согласно данным метаанализа 2019 г., при комплексном анализе четырех исследований (885 случаев ПОУГ и 875 контрольных) для SNP rs1799750 в гене *MMP* было показано, что rs1799750 достоверно коррелировал с ПОУГ в рецессивной модели [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные необходимо учитывать не только при анализе возможного участия полиморфизма генов цитокинов и металлопротеиназ в генетической предрасположенности к развитию ПОУГ, но и при попытках разработки дополнительных критериев прогноза предрасположенности человека к развитию ПОУГ, что особенно актуально при наличии отягощенного семейного анамнеза. В ряде случаев показатели относительного риска развития патологии при групповом анализе достигают, хотя и не достоверных, но весьма значительных величин.

Несомненно, перспективным является переход от анализа ассоциированности единичных SNP одного гена к комплексному анализу при использовании межлокусных их комбинаций ряда функционально связанных генов. При снижении распространенности таких полигенных признаков в группах пациентов это существенно повысит информативность и прогностическую значимость идентификации генетических комплексов в качестве дополнительных персонифицированных прогностических признаков. Для проведения таких клинико-генетических разработок можно рекомендовать собственные региональные стандарты при сопоставлении данных, полученных в группах пациентов и в рандомизированных группах сравнения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Глаукома первичная открытоугольная. Клинические рекомендации. М.: Минздрав РФ, 2020:58.
2. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестник офтальмологии*. 2006;1:35–37.
3. Youngblood H., Hauser M.A., Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2019;188: 107795. DOI: 10.1016/j.exer.107795.
4. Ramos T., Parekh M., Meleady P., O’Sullivan F., Stewart R.M.K., Kaye S.B. et al. Specific decellularized extracellular matrix promotes the plasticity of human ocular surface epithelial cells. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:974212:1–20. DOI: 10.3389/fmed.2022.974212.
5. Weinreb R.N., Robinson M.R., Dibas M., Stamer W.D. Matrix metalloproteinases and glaucoma treatment. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2020;36(4):208–228. DOI: 10.1089/jop.2019.0146.
6. Шадрин А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм

- матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):266–279. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279.
7. Свинаярева Д.И. Вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в подверженность к первичной открытоугольной глаукоме у мужчин. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):63–77. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6.
  8. Markiewicz L., Majsterek I., Przybylowska K., Dziki L., Waszczyk M., Gacek M. et al. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL1b and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:e516–e523. DOI: 10.1111/aos.
  9. Stearns M.E., Wang M., Hu Y., Garcia F.U., Rhim A.B. Interleukin 10 blocks matrix metalloproteinase-2 and membrane type 1-matrix metalloproteinase synthesis in primary human prostate tumor lines. *J. Clin. Cancer Res*. 2003;9(3):1191–1199.
  10. Ouyang W., O'Garra A. IL-10 family cytokines il-10 and il-22: from basic science to clinical translation. *Immunity*. 2019;50(4):871–891. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.020.
  11. Рахманов В.В., Соколов Д.И., Сельков С.А., Астахов Ю.С., Астахов С.Ю. Роль цитокинов в патогенезе открытоугольной глаукомы. *Вестник РАМН*. 2020;75(6):609–616. DOI: 10.15690/vramn1289.
  12. Geindreau M., Bruchard M., Vegran F. Role of cytokines and chemokines in angiogenesis in a tumor context. *Cancers*. 2022;14(10):2446. DOI: 10.3390/cancers14102446.
  13. Howell M.W. Interleukin-10 gene polymorphisms and cancer. Madame Curie Bioscience Database [Internet]. National Center for Biotechnology Information; 2010-2013. Bookshelf Copyright Notice, 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/about/copyright/>
  14. Nurdianto A.R., Arwati H., Dachlan Y.P., Febiyanti D.A. The relationship of hemoglobin, interleukin-10 and tumor necrosis factor alpha levels in asymptomatic malaria patients in Trenggalek. Jawa Timur, Indonesia. *Mol. Cell Biomed. Sci*. 2019;3(1):13–16. DOI: 10.21705/mcbs.v3i1.37.
  15. Sidharta B.R.A., Purwanto B., Wasita B., Widyaningsih V., Soetrisno S. Single or divided administration of cisplatin can induce inflammation and oxidative stress in male Sprague-Dawley rats. *Indones. Biomed. J*. 2022;14(2):164–171. DOI: 10.18585/inabj.v14i2.1745.
  16. Dofara S.G., Chang S.L. Dioreo C. Gene polymorphisms and circulating levels of MMP-2 and MMP-9: a Review of Their Role in Breast Cancer Risk. *Anticancer Research*. 2020;40(7):3619–3631. DOI: 10.21873/anticancer.14351.
  17. Belo V.A., Luizon M.R., Carneiro P.C., Gomes V.A., Lacchini R., Lanna C.M. Effect of metabolic syndrome risk factors and MMP-2 genetic variations on circulating MMP-2 levels in childhood obesity. *Mol. Biol. Rep*. 2013;40(3):2697–704. DOI: 10.1007/s11033-012-2356-7.
  18. Барычева Л.Ю., Какулия Д.М., Минасян М.М., Кузнецова В.В., Козьмова Н.А. Полиморфизм генов провоспалительных интерлейкинов при первичной открытоугольной глаукоме. *Медицинская иммунология*. 2024;26(2):303–312. DOI: 10.15789/1563-0625-POP-2878.
  19. 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 европейского населения Западной Сибири. *Иммунология*. 2021;42(3):211–221. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-211-221.
  20. Golshan-Tafti A., Bahrami M., Mohsenzadeh-Yazdi R., Dastgheib S.A., Aghasipour M., Shiri A. et al. Consolidating data on the association of IL-6 and IL-10 polymorphisms with the development of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmic Genetics*. 2024;45(4):321–331. DOI: 10.1080/13816810.2024.2336964.
  21. Chen M., Yu H., Xu J., Ma J., Chen X., Chen B. et al. Association of gene polymorphisms with primary open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019;(60):1105–1121. DOI: 10.1167/iovs.18-25922.

## Вклад авторов

Коненков В.И. – проведение организации многоцентрового клинико-офтальмологического обследования, написание разделов статьи «Введение», «Заключение». Шевченко А.В. – проведение генотипирования, редактирование раздела статьи «Результаты». Прокофьев В.Ф. – проведение биоинформационного анализа результатов, редактирование разделов статьи, статистический анализ. Арсютов Д.Г. – проведение организации многоцентрового клинико-офтальмологического обследования, редактирование текста статьи. Ходжаев Н.С., Бойко Э.В., Чупров А.Д., Горбунова Н.Ю., Пшеничных М.В., Черных В.В. – проведение организации клинико-офтальмологического обследования, верификация диагноза первичной открытоугольной глаукомы, утверждение групп пациентов, включенных в исследование с учетом критериев включения и исключения из исследования. Правосудова М.М., Кувайцева Ю.С., Маркова А.А., Поступаева Н.В., Малышева Ю.В., Иванов А.А., Еремина А.В. – проведение клинико-офтальмологического обследования, формирование групп пациентов, включаемых в исследование. Трунов А.Н. – проведение организации клинико-офтальмологического обследования, верификация диагноза первичной открытоугольной глаукомы, редактирование текста статьи.

## Информация об авторах

Коненков Владимир Иосифович – д-р мед. наук, профессор, акад. РАН, науч. руководитель НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, [vikonenkov@gmail.com](mailto:vikonenkov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7385-6270>

**Шевченко Алла Владимировна** – д-р биол. наук, НИИКиЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, shalla64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

**Прокофьев Виктор Федорович** – канд. мед. наук, НИИКиЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, vf\_prok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7290-1631>

**Арсютов Дмитрий Геннадьевич** – канд. мед. наук, НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Москва, fcc@mntk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2618-5256>

**Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич** – д-р мед. наук, профессор, НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» г. Москва, nskhodjaev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7614-628X>

**Бойко Эрнест Витальевич** – д-р мед. наук, профессор, директор Санкт-Петербургского филиала НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Санкт-Петербург, boiko111@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

**Правосудова Марина Михайловна** – канд. мед. наук, зав. клинико-экспертным отделом Санкт-Петербургского филиала НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Санкт-Петербург, mpravosudova52@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-8322-579X>

**Чупров Александр Дмитриевич** – д-р мед. наук, профессор, директор Оренбургского филиала НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Оренбург, nauka@ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

**Кувайцева Юлия Сергеевна** – врач-офтальмолог, Оренбургский филиал НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Оренбург, nauka@ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9544-1308>

**Горбунова Надежда Юрьевна** – канд. мед. наук, зав. отделением хирургии глаукомы, Чебоксарский филиал «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Чебоксары, ngorbunova\_21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7388-5634>

**Маркова Анна Александровна** – канд. мед. наук, врач-офтальмолог, отделение хирургии глаукомы, Чебоксарский филиал НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Чебоксары, dr.anya@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4252-6487>

**Пшеничнов Максим Валерьевич** – канд. мед. наук, Хабаровский филиал НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Хабаровск, naukakhvmntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4879-1900>

**Поступаева Наталия Владимировна** – канд. мед. наук, Хабаровский филиал НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», 680033, г. Хабаровск, naukakhvmntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5364-4964>

**Мальшева Юлия Витальевна** – Иркутский филиал НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Иркутск, mal-julia@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4200-5649>

**Иванов Андрей Александрович** – Иркутский филиал НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Иркутск, ivanov.andrei.med@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-4235-9252>

**Еремينا Алена Викторовна** – канд. мед. наук, Новосибирский филиал НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Новосибирск, sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6913-0925>

**Трунов Александр Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, Новосибирский филиал НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Новосибирск, trunov1963@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>

**Черных Валерий Вячеславович** – д-р мед. наук, профессор, Новосибирский филиал НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», г. Новосибирск, sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

✉ **Коненков Владимир Иосифович**, vikonenkov@gmail.com

Поступила в редакцию 28.04.2025;  
одобрена после рецензирования 04.06.2025;  
принята к публикации 19.06.2025