

Характер ассоциированности однонуклеотидных полиморфизмов гена *IL10* (rs1800896 и rs1800872) с развитием первичной открытоугольной глаукомы у пациентов различных регионов России по результатам многоцентрового исследования

В.И. Коненков¹, А.В. Шевченко¹, В.Ф. Прокофьев¹, Д.Г. Арсютнов², Н.С. Ходжаев²,
Э.В. Бойко³, М.М. Правосудова³, А.Д. Чупров⁴, Ю.С. Кувайцева⁴, Н.Ю. Горбунова⁵,
А.А. Маркова⁵, Ю.В. Зотова⁵, М.В. Пшеничных⁶, Н.В. Поступаева⁶, Ю.В. Малышева⁷,
А.А. Иванов⁷, А.В. Еремина⁸, А.Н. Трунов⁸, В.В. Черных⁸

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59а

³ Санкт-Петербургский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России
192283, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, 21

⁴ Оренбургский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Минздрава России
460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17

⁵ Чебоксарский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Минздрава России
428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, 10

⁶ Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Минздрава России
680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211

⁷ Иркутский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Минздрава России
664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

⁸ Новосибирский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Минздрава России
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

Резюме

Один из факторов развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) – генетическая предрасположенность, связанная с особенностью регуляторных регионов генов цитокинов. Однако молекулярно-генетические механизмы реализации этого феномена для различных географических регионов остаются неизвестными. Цель исследования – провести анализ особенностей распределения однонуклеотидных полиморфизмов гена *IL10* (rs1800896 и rs1800872) в группах пациентов с ПОУГ из четырех регионов РФ: Новосибирской, Ленинградской, Оренбургской областей и Чувашской Республики. **Материал и методы.** Проведено сравнительное многоцентровое исследование 499 больных ПОУГ из четырех филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (Новосибирский – 199 человек, Чебоксарский – 100 человек, Оренбургский – 100 человек и Санкт-Петербургский – 100 человек). Контрольная группа – 530 индивидуумов аналогичного пола и возраста без данного заболевания. Генотипирование осуществляли методом TaqMan-зондов («Синтол», Россия). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони (p_{cor}). **Результаты и их обсуждение.** Выявлены статистически значимые разнонаправленные межрегиональные различия в рас-

пределении полиморфизмов гена *IL10* у пациентов с ПОУГ. У больных из Ленинградской области увеличены частоты аллели *IL10*-592 С до 87,00 % относительно пациентов из Новосибирской (72,86 %, отношение шансов (OR) = 2,50, $p_{\text{cor}} = 0,0006$) и Оренбургской (75,50 %, OR = 2,17, $p_{\text{cor}} = 0,0276$) областей, а также генотипа *IL10*-592 СС (rs1800872). У носителей данного генотипа в Ленинградской области шансы заболеть ПОУГ в 3,57 раза выше, чем у жителей Новосибирской области ($p_{\text{cor}} = 0,0006$), и в 2,86 раза – относительно жителей Оренбургской области ($p_{\text{cor}} = 0,0084$). Для пациентов из Ленинградской области характерными оказались низкие частоты *IL10*-592 А и *IL10*-592 СА, а также уменьшение частоты комплексного генотипа *IL10*-592СА / *IL10*-1082АА, особенно относительно пациентов из Оренбургской области (24,00 %, OR = 6,00, $p_{\text{cor}} = 0,0016$). Данный комплекс является, с одной стороны, протективным в отношении заболевания ПОУГ для жителей Ленинградской области, а с другой – фактором риска развития ПОУГ у жителей Новосибирской и Оренбургской областей. **Заключение.** Нами установлены новые факторы генетической предрасположенности к развитию ПОУГ в РФ и выделены как позитивные, так и негативные ассоциативные связи с данным вариантом офтальмопатологии. Результаты могут быть использованы для разработки полигенных показателей риска развития ПОУГ с учетом региональной этногеографической специфики.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, многоцентровое исследование, полиморфизм, *IL10*-592С>А, *IL10*-1082G>А.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве между НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиалом ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН и Новосибирским филиалом МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России.

Автор для переписки. Шевченко А.В., e-mail: shalla64@mail.ru

Для цитирования. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Арсютов Д.Г., Ходжаев Н.С., Бойко Э.В., Правосудова М.М., Чупров А.Д., Кувайцева Ю.С., Горбунова Н.Ю., Маркова А.А., Зотова Ю.В., Пшенничнов М.В., Поступаева Н.В., Малышева Ю.В., Иванов А.А., Еремина А.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Характер ассоциированности однонуклеотидных полиморфизмов гена *IL10* (rs1800896 и rs1800872) с развитием первичной открытоугольной глаукомы у пациентов различных регионов России по результатам многоцентрового исследования. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):196–208. doi: 10.18699/SSMJ20250421

The nature of the association of *IL10* gene single nucleotide polymorphisms (rs1800896 and rs1800872) with the development of primary open-angle glaucoma in patients from different regions of Russia based on the results of a multicenter study

V.I. Konenkov¹, A.V. Shevchenko¹, V.F. Prokofiev¹, D.G. Arsyutov², N.S. Khodzhaev², E.V. Boiko³, M.M. Pravosudova³, A.D. Chuprov⁴, Yu.S. Kuvaitseva⁴, N.Yu. Gorbunova⁵, A.A. Markova⁵, Yu.V. Zotova⁵, M.V. Pshenichnov⁶, N.V. Postupaeva⁶, Yu.V. Malysheva⁷, A.A. Ivanov⁷, A.V. Eremina⁸, A.N. Trunov⁸, V.V. Chernykh⁸

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

² The S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution of Minzdrav of Russia 127486, Moscow, Beskudnikovskiy blvd., 59a

³ Saint Petersburg Branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution of Minzdrav of Russia 192283, St. Petersburg, Yaroslava Gasheka st., 21a

⁴ Orenburg Branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution of Minzdrav of Russia 460047, Orenburg, Salmyshevskaya st., 17

⁵ Cheboksary Branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution of Minzdrav of Russia 428028, Cheboksary, Traktorostroiteley ave., 10

⁶ Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution of Minzdrav of Russia 680033, Khabarovsk, Tikhookeanskaya st., 211

⁷ Irkutsk Branch of the S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution of Minzdrav of Russia 664033, Irkutsk, Lermontova st., 337

⁸ Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution of Minzdrav of Russia 630096, Novosibirsk, Kolkhidskaya st., 10

Abstract

One of the development factors of primary open-angle glaucoma (POAG) is genetic predisposition to its occurrence, associated with the peculiarity of cytokine genes. However, mechanisms for the implementation of this phenomenon for different geographic regions remain unknown. The aim of the study - analyze the distribution features of the single nucleotide polymorphisms of *IL10* gene (rs1800896 and rs1800872) in groups of patients with POAG from four regions of the Russian Federation: Novosibirsk (NSR), Leningrad (LEN), Orenburg (ORE) regions and the Chuvash Republic (CHVSh). **Material and methods.** The comparative multicenter genetic study on 499 patients with POAG from 4 branches of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Novosibirsk – 199 people, Cheboksary – 100 people, Orenburg – 100 people, St. Petersburg – 100 people) was conducted. The control group – 530 individuals without this disease. Genotyping was performed by TaqMan (Syntol, Russia). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$, with Bonferroni correction. **Results and discussion.** Statistically significant multidirectional interregional differences in the distribution of *IL10* gene polymorphisms in POAG patients were revealed. The frequency of *IL10*-592 C allele in patients from the LEN region have increased to 87.00 % relative to patients from NSO (72.86 %, odds ratio (OR) = 2.50, p_{cor} = 0.0006) and from ORE (75.50 %, OR = 2.17, p_{cor} = 0.0276), as well as *IL10*-592 CC genotype. LEN region patients with this genotype have 3.57-fold higher chance of POAG developing than NSO patients (p_{cor} = 0.0006) and 2.86-fold higher chance – relative to ORE residents (p_{cor} = 0.0084). In LEN region patients the frequencies of *IL10*-592 A, *IL10*-592 CA and *IL10*-592CA / *IL10*-1082AA complex genotype were reduced relative to patients from the ORE (24.00 %, OR = 6.00, p_{cor} = 0.0016). This complex is, on the one hand, protective against POAG disease for residents of the LEN region, and on the other hand, a risk factor for the development of POAG in residents of the NSR and the ORE. **Conclusions.** We have identified new factors of genetic predisposition to the POAG development in Russian Federation and identified both positive and negative associative links with this ophthalmopathology. The results can be used to develop polygenic risk indicators for the POAG development, taking into account regional ethnogeographic specifics.

Key words: primary open-angle glaucoma, multicenter study, polymorphism, *IL10*-592C>A, *IL10*-1082G>A.

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

Financing. The research was carried out within the framework of the agreement on scientific and practical cooperation between the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS and the Novosibirsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia.

Correspondence author. Shevchenko A.V., e-mail: shalla64@mail.ru

Citation. Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Arsyutov D.G., Khodzhayev N.S., Boiko E.V., Pravodudova M.M., Chuprov A.D., Kuvaitseva Yu.S., Gorbunova N.Yu., Markova A.A., Zotova Yu.V., Pshenichnov M.V., Postupaeva N.V., Malysheva Yu.V., Ivanov A.A., Eremina A.V., Trunov A.N., Chernykh V.V. The nature of the association of *IL10* gene single nucleotide polymorphisms (rs1800896 and rs1800872) with the development of primary open-angle glaucoma in patients from different regions of Russia based on the results of a multicenter study. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):196–208. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250421

Введение

Глаукома – распространенное заболевание глаз, которое приводит к прогрессирующей потере зрения и полной слепоте из-за приобретенной потери ганглиозных клеток сетчатки. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее частой разновидностью в большом семействе глауком. По некоторым данным, к 2040 г. в мире будет насчитываться 111,8 млн пациентов с глаукомой, причем подавляющее большинство

из них придется на Азию и Африку [1]. Распространенность и характер наследования значительно различаются в разных этнических и географических группах населения. Большинство исследователей признается генетическая предрасположенность к развитию данного заболевания, однако конкретные генетические варианты для различных этнических групп, пригодные для использования в качестве прогностических критериев, остаются неустановленными. Среди последних значительное внимание привлекают

варианты генов цитокинов в связи как с их широким полиморфизмом в регуляторных областях генов, так и с воздействием молекулярных белковых продуктов этих генов на процессы иммунного ответа, воспаления, пролиферации, фиброгенеза, нейродегенерации, которые несомненно задействованы в патогенезе ПОУГ.

IL-10 как один из ключевых цитокинов может угнетать течение иммунных процессов, активность воспаления и функции матриксных металлопротеиназ [2]. Его иммуносупрессивные механизмы реализуются путем подавления выработки провоспалительных цитокинов и замедления активации, влияния на пролиферацию эффекторных Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки [3]. IL-10 передает сигнал через рецепторный комплекс, состоящий из двух субъединиц: IL-10R1, индуцируемый в стимулированных гемопоэтических клетках, и IL-10R2, конститутивно экспрессируемый в большинстве клеток и тканей [4]. Ген, кодирующий IL-10, расположен на хромосоме 1q31-q32. Полиморфизмы в его промоторной области могут влиять на экспрессию цитокина, что приводит к изменениям в течении воспалительных процессов [5, 6]. Полиморфизмы *IL10*-1082, -819 и -592 находятся в несбалансированном сцеплении и образуют два важных гаплотипа. Многочисленные исследования среди европеоидного населения показали, что эти полиморфизмы ассоциированы с такими хроническими заболеваниями, как синдром Шегрена [7, 8], болезнь Крона [9] и сепсис [10]. Более того, исследования *in vitro* показали, что гаплотип GCC-GCC ассоциирован с повышенной экспрессией цитокина IL-10, а гаплотипы ACC-ACC, ACC-ATA и ATA-ATA – с низким уровнем продукции IL-10 по сравнению с другими гаплотипами [11–13].

Согласно всероссийской переписи населения 2020 г., на территории России проживает более 190 различных народов и этнических групп. Такое многообразие связано с уникальной географией страны, которая включает европейские, уральские, сибирские и дальневосточные территории. При этом русские, составляющие около 72 % от общей численности населения, проживают во всех субъектах Российской Федерации. Вместе с тем в различных регионах РФ поразному преобладают представители коренного населения. В частности, если в Ленинградской и Новосибирской областях доминируют представители русского населения с незначительной долей коренных монголоидных (для Новосибирской области) и финно-угорских (для Ленинградской области) народностей, то население Чувашии на 67,7 % представлено чувашами, относящимися

к тюркским народностям монголоидного происхождения с ассимиляцией местного немногочисленного финно-угорского населения, входящими в алтайскую языковую семью. В Оренбургской области почти 80 % населения представлено русскими, однако высока доля и представителей монголоидных групп – татар и казахов [14].

Эти данные ставят вопрос о необходимости сравнительных межрегиональных и межэтнических исследований при анализе данных о распределении однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов цитокинов, в особенности *IL10*, при их использовании в качестве вероятных прогностических критериев предрасположенности к развитию заболеваний, в том числе и к развитию ПОУГ. Цель настоящего исследования – провести анализ особенностей распределения SNP гена ключевого противовоспалительного цитокина *IL10* в двух полиморфных позициях (rs1800896 и rs1800872) в группах пациентов с ПОУГ из четырех регионов РФ (Новосибирской, Ленинградской, Оренбургской областей и Чувашской Республики).

Материал и методы

Проведено сравнительное многоцентровое генетическое исследование «случай–контроль» 499 больных (998 глаз) с ПОУГ (основная группа) из четырех регионов Российской Федерации, находящихся на лечении и под наблюдением в Новосибирском (199 человек), Чебоксарском (100 человек), Оренбургском (100 человек) и Санкт-Петербургском (100 человек) филиалах ФГАУ НИМЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. В исследование вошли пациенты в возрасте от 28 до 91 года (71,0 [66,0; 76,0] года, медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]). Среди них было 259 мужчин (51,9 %) и 240 женщин (48,1 %).

Критериями включения в основную группу являлось наличие у пациента ПОУГ II–III стадии с переднезадней осью глаза от 22,5 до 24,5 мм, критериями исключения – наличие любых наследственных и генетических заболеваний, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации, включая рассеянный склероз, сахарный диабет любой формы, катаракту (полную, если затрудняла проведение инструментального обследования), неоваскулярную, пигментную глаукому, глаукому низкого давления, кератиты и увеиты различной этиологии и локализации, тромбоз центральной вены сетчатки, центральную серозную хориоретинопатию, влажную форму возрастной макулярной дегенерации, травмы и ожоги глаз в анамнезе. Диагноз ПОУГ верифи-

цировали на основании критериев, изложенных в клинических рекомендациях «Глаукома первичная открытоугольная».

Для оценки уровня внутриглазного давления использовали данные апланационной тонометрии. Структурные патологические изменения нейроретинального комплекса оценивали на основании протоколов анализа диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки (по данным оптической когерентной томографии). Типичные дефекты поля зрения, соответствующие их повреждению, подтверждали периметрическим показателем MD (среднее отклонение светочувствительности) и сужением границ поля зрения по назальным изоптерам, открытие иридокорнеального угла до 3–4-й степени – данными гониоскопии. С учетом того, что российская классификация ПОУГ включает четыре клинко-патогенетические формы, проводили биомикроскопию переднего отрезка глаза, результаты которой позволяли проводить дифференциальную диагностику и корректный отбор пациентов. Контрольную группу из 530 человек составили практически здоровые индивидуумы русской национальности (157 мужчин и 373 женщины) в возрасте 18–69 лет. Родственники ни в группы пациентов, ни в контрольную группу не включались.

Исследование одобрено комитетами по био-медицинской этике НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Института цитологии и генетики СО РАН (НИИКЭЛ – филиала ИЦИГ СО РАН) (протокол № 177 от 02.02.2003) и Новосибирского филиала ФГБУ «Федеральное государственное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс микрохирургии глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России (протокол № 2 от 02.09.2018) и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (2013 г.). От всех участников получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов промоторных регионов гена *IL10* (*IL10*-592C>A, rs1800872 и *IL10*-1082G>A, rs1800896) проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием TaqMan-зондов («Синтол», Россия) на амплификаторе «ДТпрайм 5M1» («ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции производителя. Выделение ДНК и ПЦР-анализ выполняли на единой приборной и реагентной базе в лаборатории клинической им-

муногенетики НИИКЭЛ – филиала ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы 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 полилокусных комбинаций, отношение шансов (OR), 95%-й доверительный интервал для OR (95 % CI). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга, основанного на использовании точного критерия Фишера. Статистическую значимость различий частот распределения генетических признаков (аллелей, простых и комплексных генотипов) в сравниваемых группах определяли с помощью точного метода Фишера. Для устранения эффекта множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Проверка распределения исследуемых полиморфных маркеров в гене *IL10* -592C>A (rs1800872) и -1082G>A (rs1800896) на соответствие равновесию Харди – Вайнберга в общей группе пациентов с ПОУГ и в контрольной группе показала, что частота аллелей генов, а следовательно, и генотипов указанных полиморфизмов в обеих группах соответствует закону генетического равновесия, т.е. нулевая гипотеза не отвергается как в основной, так и в контрольной группе (табл. 1). Это обстоятельство свидетельствует, во-первых, о репрезентативности групп обследованных, а во-вторых, о правомочности использования нашей популяционной выборки здоровых лиц в качестве контроля.

Анализ распределения исследуемых аллелей и генотипов в группах пациентов с ПОУГ из трех регионов (Новосибирская, Оренбургская область, Чувашия) показал его соответствие закону равновесия Харди – Вайнберга (табл. 2). В то же время выборка больных из Ленинградской области продемонстрировала отклонение от равновесия в наблюдаемых и ожидаемых частотах для полиморфной позиции *IL10* C-592A, у которой наблюдаемая гетерозиготность, в отличие от ожидаемой, была снижена за счет повышения уровня гомозиготности ($p = 0,0102$), что обусловлено не ошибками в технике генотипирования (работы

Таблица 1. Проверка соответствия распределения генотипов полиморфизмов гена IL10 (rs1800872 и rs1800896) равновесию Харди –Вайнберга в контрольной и основной группах

Table 1. Testing for Hardy-Weinberg equilibrium in the distribution of IL10 rs1800872 and rs1800896 polymorphism genotypes in the control and case groups (patients with primary open-angle glaucoma)

Полиморфизм	Категория	Контрольная группа, n = 530						Основная группа, n = 499					
		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	P(tmF ₂)	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	P(tmF ₂)
IL10-592C>A	Аллель С	785		0,8010				773		0,7745			
	Аллель А	195		0,1990				225		0,2255			
	Генотип СС	308	314,40		0,6286	0,6416		303	299,36		0,6072	0,5999	
	Генотип СА	169	156,20		0,3449	0,3188	0,0879	167	174,27		0,3347	0,3493	0,3692
	Генотип АА	13	19,40		0,0265	0,0396		29	25,37		0,0581	0,0509	
IL10-1082A>G	Аллель А	115		0,5180				630		0,6313			
	Аллель G	107		0,4820				368		0,3687			
	Генотип АА	29	29,79		0,2613	0,2683		192	198,85		0,3848	0,3985	
	Генотип AG	57	55,43		0,5135	0,4994	0,8502	246	232,30		0,4930	0,4655	0,2116
	Генотип GG	25	25,78		0,2252	0,2323		61	67,85		0,1222	0,1359	

Примечание. N.O. и N.E. – наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов соответственно; P_gen – частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp – наблюдаемая и ожидаемая частоты генотипа соответственно; P(tmF₂) – статистическая значимость различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов.

Таблица 2. Проверка соответствия распределения генотипов полиморфизмов гена IL10 (rs1800872 и rs1800896) равновесию Харди –Вайнберга в группах пациентов с ПОНГ из различных регионов РФ

Table 2. Testing for Hardy-Weinberg equilibrium in the distribution of IL10 rs1800872 and rs1800896 polymorphism genotypes in groups of patients with primary open-angle glaucoma from different regions of the Russian Federation

Полиморфизм	Генотип	Новосибирская область, n = 199			Чувашия, n = 100			Оренбургская область, n = 100			Ленинградская область, n = 100		
		H_obs	H_exp	P(tmF ₂)	H_obs	H_exp	P(tmF ₂)	H_obs	H_exp	P(tmF ₂)	H_obs	H_exp	P(tmF ₂)
IL10-592C>A	CC	0,5126	0,5309		0,6500	0,6241		0,5700	0,5700		0,7900	0,7569	
	CA	0,4322	0,3955	0,2150	0,2800	0,3318	0,1305	0,3700	0,3700	1,0000	0,1600	0,2262	0,0102
	AA	0,0553	0,0737		0,0700	0,0441		0,0600	0,0600		0,0500	0,0169	
	AA	0,6500	0,6241		0,4400	0,4096		0,4200	0,4624		0,3900	0,4096	
IL10-1082A>G	AG	0,2800	0,3318	0,1305	0,4000	0,4608	0,1954	0,5200	0,4352	0,0674	0,5000	0,4608	0,5154
	GG	0,0700	0,0441		0,1600	0,1296		0,0600	0,1024		0,1100	0,1296	

Примечание. H_obs и H_exp – наблюдаемая и ожидаемая частоты генотипа соответственно; P(tmF₂) – статистическая значимость различий (p) наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов.

проводились в одной лаборатории на одних реагентах), а может свидетельствовать о наличии особенностей в генетическом профиле пациентов Ленинградской области, определяющих иной механизм реализации генетической предрасположенности и резистентности к развитию данного заболевания. Именно это предположение и было подтверждено нами при последующем сравнительном межрегиональном генетическом анализе.

Сравнительный генетико-статистический анализ пациентов объединенной группы больных ПОУГ из четырех регионов и контрольной группы позволил выявить наличие частотного дисбаланса, преимущественно затрагивающего полиморфизм *IL10*-1082G/A (rs1800896). Этот феномен носил комплексный характер и заключался в увеличении частоты аллели А и генотипа АА наряду со снижением частоты аллели G и, особенно, гомозиготного генотипа GG; риск для комплексного генотипа СА/GG (сочетание полиморфизмов *IL10*-592C>А и *IL10*-1082G>А) увеличивается в 6,25 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

С другой стороны, сопоставление результатов, полученных в группах пациентов с ПОУГ каждого из регионов в отдельности, показало наличие статистически значимых разнонаправленных межрегиональных различий в распределении полиморфизмов гена *IL10* (табл. 4). Установлено увеличение среди пациентов Ленинградской области частоты аллели *IL10*-592С относительно пациентов как из Новосибирской (OR = 2,50), так и из Оренбургской области (OR = 2,17). У носителей гомозиготного генотипа СС в позиции -592 (rs1800872) из Ленинградской области шансы заболеть ПОУГ в 3,57 и 2,86 раза выше, чем у жителей Новосибирской и Оренбургской областей (OR = 0,28 и OR = 0,35 соответственно). Относительное увеличение частоты генотипа *IL10*-592СС выявлено не только среди пациентов Ленинградской области, но и оказалось характерным для пациентов Чувашии по сравнению с жителями Новосибирской области в составе комплексного генотипа *IL10*-592СС / *IL10*-1082АА. У больных ПОУГ из Ленинградской области выявлено снижение частоты аллели *IL10*-1082 А и гетерозиготы *IL10*-1082 СА, а также комплексного генотипа *IL10*-592СА / *IL10*-1082АА, особенно относительно пациентов из Оренбургской области (см. табл. 4). Таким образом, данный комплексный генотип является защитным фактором против ПОУГ у жителей Ленинградской области, но фактором риска развития заболевания у жителей Новосибирской и Оренбургской областей. Для последних защитным служит генотип *IL10*-592СС / *IL10*-1082АА, тогда как у жителей

Ленинградской области и Чувашии эта комбинация ассоциирована с повышенным риском ПОУГ (рисунок).

Обсуждение

Распределение генотипов SNP гена *IL10* в группах здоровых лиц различных регионов РФ носит весьма разнообразный характер [15–19]. Как следует из литературных данных, фенотипически европеоиды разных регионов РФ, среди которых преобладают лица русской национальности, по характеру распределения *IL10*-592 (C>A, rs1800872) и *IL10*-1082 (G>A, rs1800896) близки к жителям стран с преимущественно европеоидным населением, но существенно отличается от типично монголоидного населения Китая [20]. При этом по частотным характеристикам они приближаются к европеоидам как южных (Иран) [21], так и северных регионов (Норвегия) [20], где велика доля представителей финно-угорских народов с высокой степенью метисации европеоидов и монголоидов. Если для европеоидов характерно преобладание аллели С и гомозиготного генотипа СС в позиции *IL10*-592, то для монголоидов характерно наличие аллели А и гетерозиготного генотипа СА в этой же позиции. Проведенные нами ранее исследования распределения генотипов полиморфизмов *IL10*-592C>А и *IL10*-1082A>G показало, что среди здорового европеоидного населения Западной Сибири преобладают гетерозиготные комбинации аллелей полиморфизма *IL10*-592C>А [22–24]. Эти данные подтверждают наличие монголоидной компоненты у представителей русского населения Новосибирской области не только среди здоровых жителей данного региона, но и у больных ПОУГ. По нашим данным, частота гетерозиготы *IL10*-592 СА оказалась у них повышенной по сравнению с жителями других регионов, особенно заметно – относительно больных ПОУГ из Ленинградской области (43,22 и 16,00 % соответственно, $p_{\text{cor}} = 0,0006$).

Учитывая значительную долю монголоидов в ряде регионов РФ (Чувашская Республика, Оренбургская область), значительный интерес представляют данные об ассоциированности ПОУГ с SNP гена *IL-10* в популяциях монголоидного происхождения. Так, среди китайцев популяции хань в группе пациентов численностью более 200 человек повышена частота распространения генотипа АА в позиции *IL-10*-592, в отличие от группы здоровых лиц из более чем 400 человек ($p < 0,001$) [25]. В то же время различий при распределении SNP гена *IL-10* в позиции -1082 не установлено. В наших исследованиях частота

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей, индивидуальных и комплексных генотипов SNP гена IL10 (IL10-592C>A, IL10-1082A>G) в контрольной и основной группах пациентов с ПОУГ из четырех регионов РФ, %

Table 3. Comparative analysis of allele frequencies, individual and compound genotype distributions for IL10 polymorphisms (IL10-592C>A, IL10-1082A>G) in controls versus primary open-angle glaucoma patients from 4 Russian Federation regions, %

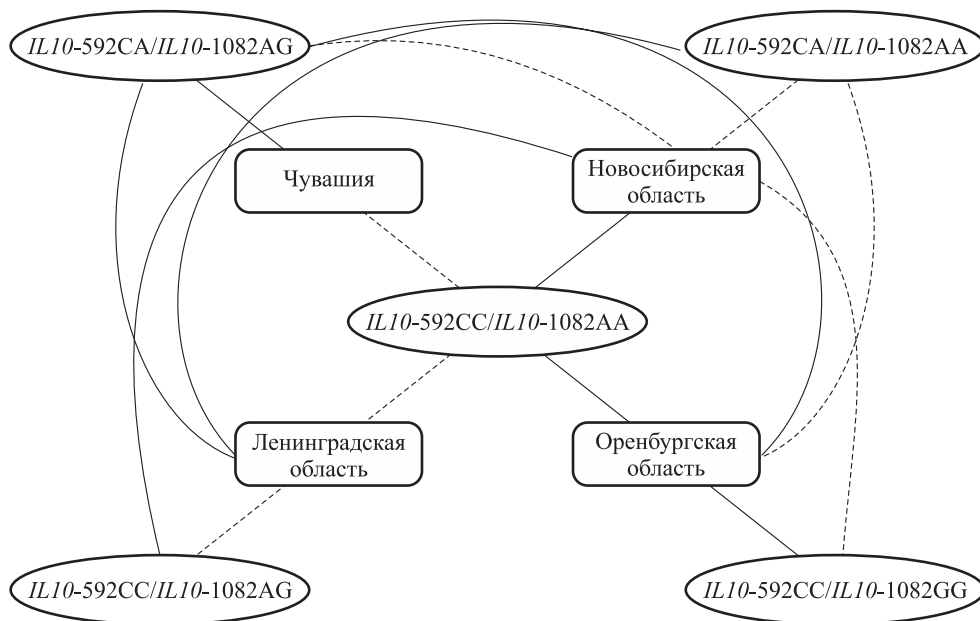
Полиморфизм	Категория	ПОУГ, n = 499			Контроль, n = 530			OR	95 % CI	P(tmF ₂)	p_cor
		N.O.	N.E.	Доля, %	N.O.	N.E.	Доля, %				
IL10-592C>A	Аллель С	773	998	77,45	785	980	80,10	0,85	0,69–1,06	0,1532	
	Аллель А	225	998	22,55	195	980	19,90	1,17	0,94–1,45	0,1532	
	Генотип СС	303	499	60,72	308	490	62,86	0,91	0,71–1,18	0,5130	
	Генотип СА	167	499	33,47	169	490	34,49	0,96	0,73–1,24	0,7376	
	Генотип АА	29	499	5,81	13	490	2,65	2,26	1,16–4,41	0,0172	
IL10-1082A>G	Аллель А	630	998	63,13	115	222	51,80	1,59	1,19–2,14	0,0023	0,0046
	Аллель G	368	998	36,87	107	222	48,20	0,63	0,47–0,84	0,0023	0,0046
	Генотип АА	192	499	38,48	29	111	26,13	1,77	1,12–2,80	0,0161	0,0483
	Генотип AG	246	499	49,30	57	111	51,35	0,92	0,61–1,39	0,7531	
	Генотип GG	61	499	12,22	25	111	22,52	0,48	0,28–0,81	0,0067	0,0201
Комбинация	СС/АА	85	499	17,03	15	110	13,64	1,30	0,72–2,35	0,4771	
	СС/AG	163	499	32,67	37	110	33,64	0,96	0,62–1,48	0,9107	
	СС/GG	55	499	11,02	17	110	15,45	0,68	0,38–1,22	0,1940	
	СА/АА	83	499	16,63	10	110	9,09	2,00	1,00–3,98	0,0560	
	СА/AG	78	499	15,63	19	110	17,27	0,89	0,51–1,54	0,6670	
	СА/GG	6	499	1,20	8	110	7,27	0,16	0,05–0,46	0,0010	0,0080
	АА/АА	24	499	4,81	3	110	2,73	1,80	0,53–6,09	0,4477	
АА/AG	5	499	1,00	1	110	0,91	1,10	0,13–9,54	1,0000		

Примечание. N.O. и N.E. – наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов соответственно; P(tmF₂) – статистическая значимость различий (p); p_{cor} – скорректированное значение P(tmF₂) (поправка Бонферрони).

Таблица 4. Распределение генотипов SNP гена IL10 (IL10-592C>A, IL10-1082A>G) у пациентов с ПОУГ из разных регионов РФ, %
Table 4. IL10 genotype distribution (IL10-592C>A, IL10-1082A>G) in primary open-angle glaucoma patients from different regions of the Russian Federation, %

Полиморфизм	Категория	Н, n = 199	Ч, n = 100	О, n = 100	Л, n = 100	P(tmF2)		p_cor	P(tmF ₂)		p_cor	P(tmF ₂)		P(tmF ₂)	p_cor		P(tmF ₂)	p_cor	
		1	2	3	4	1-2			1-3	1-4		2-3	2-4		3-4				
IL10-592C>A	Аллель С	72,86	79,00	75,50	87,00	0,1103			0,5547	0,0001	0,0006	0,4744	0,0453	0,0046	0,4744	0,0453	0,0046	0,4744	0,0276
	Аллель А	27,14	21,00	24,50	13,00	0,1103			0,5547	0,0001	0,0006	0,4744	0,0453	0,0046	0,4744	0,0453	0,0046	0,4744	0,0276
	Генотип СС	59,80	64,00	68,00	64,00	0,3294			0,0599	0,3294		0,4601	1,0000	0,4601	0,4601	1,0000	0,4601		
	Генотип СА	40,20	36,00	32,00	36,00	0,3294			0,0599	0,3294		0,4601	1,0000	0,4601	0,4601	1,0000	0,4601		
	Генотип АА	51,26	65,00	57,00	79,00	0,0266			0,3905	0,0001	0,0006	0,3102	0,0401	0,0014	0,3102	0,0401	0,0014	0,3102	0,0084
IL10-1082A>G	Аллель А	43,22	28,00	37,00	16,00	0,0117			0,3212	0,0001	0,0006	0,2270	0,0597	0,0012	0,2270	0,0597	0,0012	0,2270	0,0072
	Аллель G	5,53	7,00	6,00	5,00	0,6137			1,0000	1,0000		1,0000	0,7673	1,0000	1,0000	0,7673	1,0000		
	Генотип АА	33,67	44,00	42,00	39,00	0,0990			0,1637	0,3725		0,8865	0,5661	0,7734	0,8865	0,5661	0,7734		
	Генотип AG	52,26	40,00	52,00	50,00	0,0502			1,0000	0,7150		0,1184	0,2007	0,8876	0,1184	0,2007	0,8876		
	Генотип GG	14,07	16,00	6,00	11,00	0,7297			0,0520	0,5855		0,0400	0,4083	0,3106	0,0400	0,4083	0,3106		
Комбинация	CC/AA	9,55	24,00	13,00	29,00	0,0014	0,0084		0,4281	0,0001	0,0006	0,0676	0,5218	0,0087	0,0676	0,5218	0,0087	0,0676	0,0522
	CC/AG	28,14	28,00	39,00	40,00	1,0000			0,0657	0,0487		0,1338	0,1003	1,0000	0,1338	0,1003	1,0000		
	CC/GG	13,57	13,00	5,00	10,00	1,0000			0,0282	0,4583		0,0813	0,6584	0,2828	0,0813	0,6584	0,2828		
	CA/AA	20,1	14,00	24,00	5,00	0,2074			0,4572	0,0005	0,0030	0,1039	0,0513	0,0002	0,1039	0,0513	0,0002	0,1039	0,0016
	CA/AG	22,61	11,00	12,00	10,00	0,0179			0,0293	0,0073	0,0438	1,0000	1,0000	0,8217	1,0000	1,0000	0,8217		
	CA/GG	0,5	3,00	1,00	1,00	0,1106			1,0000	1,0000		0,6212	0,6212	1,0000	0,6212	0,6212	1,0000		
	AA/AA	4,02	6,00	5,00	5,00	0,5626			0,7661	0,7661		1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000		
	AA/AG	1,51	1,00	1,00	0,00	1,0000			1,0000	0,5533		1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000		

Примечание. Н – Новосибирская область; Ч – Чувашия; О – Оренбургская область; Л – Ленинградская область; P(tmF₂) – статистическая значимость различий (p); p_cor – скорректированное значение P(tmF₂) (поправка Бонферрони).



Корреляционный граф положительных (сплошные линии) и отрицательных (пунктирные линии) ассоциативных связей ПОУГ с комплексными генотипами SNP гена IL10 в четырех регионах РФ

Correlation graph of positive (solid lines) and negative (dotted lines) associations of POAG with complex SNP genotypes of the IL10 gene in four regions of the Russian Federation

генотипа *IL10*-592 AA также оказалось повышенной (в 1,4 раза) у пациентов из Чувашии, а частота генотипа *IL10*-1082 GG у них была больше, чем в других регионах, особенно существенно – по сравнению с больными из Оренбургской области (см. табл. 4). Эти данные важны при анализе распространенности исследуемых SNP в различных регионах РФ, в которых компактно проживают монголоиды, например, в Чувашской республике, где коренное население (чуваши) составляет около 70 % [26].

Не имея доступа к первичным базам данных других исследователей по этногенетике ПОУГ, невозможно провести сравнительный анализ межрегиональных и межэтнических различий, выявленных разными авторами, и определить, носят ли они значимый характер или связаны с методическими особенностями генотипирования в различных лабораториях. Это обстоятельство послужило для нас дополнительным фактором, побуждающим к проведению данного сравнительного многоцентрового исследования в одной лаборатории, с одним коллективом исполнителей, на одном оборудовании и с единым набором реагентов для проведения анализа, с едиными критериями включения пациентов в группы сравнения, а также с единым подходом к биоинформационному анализу полученных результатов. Такой подход, на наш взгляд, существенно по-

высит степень персонализации использования данных типирования SNP гена *IL-10* для жителей конкретных регионов РФ и сделает более реальной вероятность их использования в качестве дополнительных лабораторных критериев прогноза предрасположенности человека к развитию ПОУГ.

Закключение

Результаты проведенного исследования позволяют сделать два важных вывода. Во-первых, впервые на значительной выборке (более 1000 человек) удалось установить новые факторы генетической предрасположенности к развитию ПОУГ в РФ и выделить как позитивные, так и негативные ассоциативные связи с данным вариантом распространенной офтальмопатологии. Выявление таких вариантов связей позволит использовать полученные результаты в качестве этнорегиональных прогностических критериев предрасположенности или резистентности к развитию ПОУГ с высоким уровнем персонализации. Во-вторых, установленные в настоящем многоцентровом исследовании данные не только указывают на необходимость учета географического положения и этнического состава населения различных регионов РФ при оценке значимости генетических факторов в развитии

предрасположенности к заболеванию со сложным типом наследования, такого как ПОУГ, но и свидетельствуют о необходимости перехода от оценки значимости аллелей и генотипов отдельных полиморфизмов к поиску комплексных генетических показателей для последующей разработки полигенных показателей риска с учетом региональной этногеографической специфики.

Список литературы / References

1. Yadav M., Bhardwaj A., Yadav A., Dada R., Tanwar M. Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Indian J. Ophthalmol.* 2023;71(5):1739–1756. doi: 10.4103/IJO.IJO_2570_22
2. Goldmann O., Nwofor O.V., Chen Q., Medina E. Mechanisms underlying immunosuppression by regulatory cells. *Front. Immunol.* 2024;15:1328193. doi: 10.3389/fimmu.2024.1328193
3. Garlet G.P., Martins W. Jr., Fonseca B.A., Ferreira B.R., Silva J.S. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 2004;31(8):671–679. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00545.x
4. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu. Rev. Immunol.* 2001;19:683–765. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683
5. Moudi B., Heidari Z., Mahmoudzadeh-Sagheb H., Hashemi M., Metanat M., Khosravi S., Farrokhi P. Association between IL-10 gene promoter polymorphisms (-592 A/C, -819 T/C, -1082 A/G) and susceptibility to HBV infection in an Iranian population. *Hepat. Mon.* 2016;16(2):e32427. doi: 10.5812/hepatmon.32427
6. Zhang G., Manaca M.N., McNamara-Smith M., Mayor A., Nhabomba A., Berthoud T.K., Khoo S-K., Wiertsema S., Aguilar R., Barbosa A., ...Dobaño C. Interleukin-10 (IL-10) polymorphisms are associated with IL-10 production and clinical malaria in young children. *Infect. Immun.* 2012;80(7):2316–2322. doi: 10.1128/IAI.00261-12
7. Berglundh T., Donati M., Hahn-Zoric M., Hanson L.A., Padyukov L. Association of the -1087 IL 10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in swedish caucasians. *J. Clin. Periodontol.* 2003;30(3):249–254. doi: 10.1034/j.1600-051x.2003.10274.x
8. Sumer A.P., Kara N., Keles G.C., Gunes S., Koprulu H., Bagci H. Association of interleukin-10 gene polymorphisms with severe generalized chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 2007;78(3):493–497. doi: 10.1902/jop.2007.060309
9. Fowler E.V., Eri R., Hume G., Johnstone S., Pandeya N., Lincoln D., Templeton D., Radford-Smith G.L. TNFalpha and IL10 SNPs act together to predict disease behaviour in Crohn's disease. *J. Med. Genet.* 2005;42(6):523–528. doi: 10.1136/jmg.2004.027425
10. Stanilova S.A., Miteva L.D., Karakolev Z.T., Stefanov C.S. Interleukin-10-1082 promoter polymorphism in association with cytokine production and sepsis susceptibility. *Intensive Care Med.* 2006;32(2):260–266. doi: 10.1007/s00134-005-0022-4
11. Crawley E., Kay R., Sillibourne J., Patel P., Hutchinson I., Woo P. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 1999;42(6):1101–1108. doi: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1101::AID-AN-R6>3.0.CO;2-Y
12. Liu F., Li B., Wang W.T., Wei Y.G., Yan L.N., Wen T.F., Xu M.Q., Yang J.Y. Interleukin-10-1082G/A polymorphism and acute liver graft rejection: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(8):847–854. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.847
13. Wilson J.N., Rockett K., Keating B., Jallow M., Pinder M., Sisay-Joof F., Newport M., Kwiatkowski D. A hallmark of balancing selection is present at the promoter region of interleukin 10. *Genes Immun.* 2006;7(8):680–683. doi: 10.1038/sj.gene.6364336
14. Аверин А.Н., Понедельков А.В., Бандурин А.П. Национальный и этнический состав Российского населения. *Гум., социально-эконом. и обществ. науки.* 2023;(8):15–19. doi: 10.23672/SAE.2023.28.58.039
15. Averin A.N., Ponedelkov A.V., Bandurin A.P. National and ethnic composition of the russian population. *Gumanitarnye, social'no-ekonomicheskie i obshchestvennye nauki = Humanities, social-economic and social sciences.* 2023;(8):15–19. [In Russian]. doi: 10.23672/SAE.2023.28.58.039
15. Абдуллаев С.М., Целищева Ю.И., Самоходская Л.М., Бочков В.Н., Квасовка В.В., Игнатова Т.М., Краснова Т.Н., Мухин Н.А. Генетические факторы агрессивного течения хронического гепатита С. *Вестн. ПАМН.* 2007;(1):8–13.
- Abdullaev S.M., Tselishcheva Yu.I., Samokhodskaya L.M., Bochkov V.N., Kvasovka V.V., Ignatova T.M., Krasnova T.N., Mukhin N.A. Genetic markers of predisposition to an aggressive course of chronic C hepatitis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2007;(1):8–13. [In Russian].
16. Гончарова И.А., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж., Бабушкина Н.П., Гомбоева Д.Е. Эффект полиморфизма генов IL10 (rs1800872) и CXCL10 (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы. *Науч. результаты биомед. исслед.* 2019;5(4):32–43. doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3
- Goncharova I.A., Bragina E.Yu., Zhalsanova I.Zh., Babushkina N.P., Gomboeva D.E. Effect of IL10 (rs1800872) and CXCL10 (rs4386624, rs4256246) genes polymorphism in the development of viral and bacterial infectious diseases. *Nauchnye rezultaty*

biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):32–43. [In Russian]. doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3

17. Баранова Н.И., Молотиллов Б.А., Ащина Л.А., Шкурова Н.А. Роль полиморфных вариантов генов *IL-1β*, *TNF-α*, *IL-10*, *IL-17*, *IL-4* в патогенетических механизмах формирования полипозного риносинусита. *РМЖ. Мед. обоз.* 2022;6(2):57–61. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-57-61

Baranova N.I., Molotilov B.A., Ashchina L.A., Shkurova N.A. Role of *IL-1β*, *TNF-α*, *IL-10*, *IL-17*, and *IL-4* gene polymorphisms in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozrenie = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2022;6(2):57–61 [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-57-61

18. Свитина С.П., Сидорова Ж.Ю., Кострома И.И., Жернякова А.А., Четкин А.В., Чубукина Ж.В., Грицаев С.В., Капустин С.И., Бессмельцев С.С. Значение полиморфизма генов интерлейкинов и фактора некроза опухолей α у пациентов с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. *Клин. онкогематол.* 2021;14(3):340–346. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-340-346

Svitina S.P., Sidorova Zh.Yu., Kostroma I.I., Zhernyakova A.A., Chechetkin A.V., Chubukina Zh.V., Gritsaev S.V., Kapustin S.I., Bessmel'tsev S.S. Polymorphism of interleukins and tumor necrosis factor α genes in multiple myeloma patients with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2021;14(3):340–346. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-340-346

19. Жорина Ю.В., Абрамовских О.С., Игнатова Г.Л., Площанская О.Г. Анализ связи полиморфных вариантов генов *IL4*, *IL10*, *IL13* с развитием atopической бронхиальной астмы и ремиссией. *Вестн. РГМУ*. 2019;(5):95–100. doi: 10.24075/vrgmu.2019.067

Zhorina Yu.V., Abramovskikh O.S., Ignatova G.L., Ploshchanskaya O.G. Analysis of associations of polymorphisms in the genes coding for *L4*, *IL10*, *IL13* with the development of atopic bronchial asthma and its remission. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University*. 2019;(5):87–91. [In Russian]. doi: 10.24075/vrgmu.2019.067

20. Liu L., Zheng F. *IL-10*-1082A/G, -592C/A, and -819T/C polymorphisms in association with lung cancer susceptibility: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:6083–6091. doi: 10.2147/OTT.S118481

21. Wei X., Wang Y., Kang M., Jiang H., Liu C., Tang W., Qiu H., Zhang Sh., Jiang J. Polymorphisms in the interleukin-10 gene and Graves' disease: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2017;10(2):1847–1856. Available at: clck.ru/3N7Pd3

22. 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: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-211-221

Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Konenkov 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 = Immunology*. 2021;42(3):211–221. [In Russian]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3211-221

23. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Голованова О.В. Полиморфизм генов цитокинов как один из факторов демографической структуры европеоидного населения Сибири. *Иммунология*. 2011;32(2):60–65.

Konenkov V.I., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Golovanova O.V. The cytokine gene polymorphism as a factor of the demographic structure of the Caucasoid population in Siberia. *Immunologiya = Immunology*. 2011;32(2):60–65. [In Russian].

24. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Трунов А.Н., Черных В.В. Конституциональные факторы риска первичной открытоугольной глаукомы и катаракты у европеоидного населения России. *Бюл. сиб. мед.* 2023;22(3):43–53. doi: 10.20538/1682-0363-2023-3-43-53

Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Trunov A.N., Chernykh V.V. Constitutional risk factors for the development of glaucoma and cataracts in the European population of Russia. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):43–53. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2023-3-43-53

25. 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. *Int. J. Ophthalmol*. 2019;12(10):1605–1611. doi: 10.18240/ijo.2019.10.13

26. Бойко И.И., Долгова А.П., Харитоновна В.Г. Население Чувашии о республике: общие оценки и этнические особенности (итоги трех волн исследования). *Вестн. Чуваш. ун-та*. 2018;(4):13–20.

Boyko I.I., Dolgova A.P., Kharitonova V.G. The population of Chuvashia about the republic: general assessment and ethnic peculiarities (results of three waves of the study). *Vestnik Chuvashskogo universiteta = Bulletin of the Chuvash University*. 2018;(4):13–20. [In Russian].

Сведения об авторах:

Коненков Владимир Иосифович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com
Шевченко Алла Владимировна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru
Прокофьев Виктор Федорович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7290-1631, e-mail: vf_prok@mail.ru
Арсютов Дмитрий Геннадиевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2618-5256, e-mail: fcc@mntk.ru
Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7614-628X, e-mail: nskhodjaev@mail.ru
Бойко Эрнест Витальевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7413-7478, e-mail: boiko111@list.ru
Правосудова Марина Михайловна, к.м.н., ORCID: 0009-0003-8322-579X, e-mail: mpravosudova52@gmail.com
Чупров Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7011-4220, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Кувайцева Юлия Сергеевна, ORCID: 0000-0001-9544-1308, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Горбунова Надежда Юрьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7388-5634, e-mail: ngorbunova_21@mail.ru
Маркова Анна Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4252-6487, e-mail: dr.anya@list.ru
Зотова Юлия Вячеславовна, ORCID: 0000-0002-3130-1215, e-mail: yljazotova@mail.ru
Пшеничнов Максим Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4879-1900, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Поступаева Наталья Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5364-4964, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Малышева Юлия Витальевна, ORCID: 0000-0002-4200-5649, e-mail: mal-julia@bk.ru
Иванов Андрей Александрович, ORCID: 0009-0001-4235-9252, e-mail: ivanov.andrei.med@yandex.ru
Еремина Алена Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6913-0925, e-mail: sci@mntk.nsk.ru
Трунов Александр Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex.ru
Черных Валерий Вячеславович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7623-3359, e-mail: sci@mntk.nsk.ru

Information about the authors:

Vladimir I. Konenkov, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com
Alla V. Shevchenko, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru
Viktor F. Prokofiev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7290-1631, e-mail: vf_prok@mail.ru
Dmitry G. Arsyutov, candidate of medical sciences, ORCID: 000-0002-2618-5256, e-mail: fcc@mntk.ru
Nazrulla S. Khodzaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7614-628X, e-mail: nskhodjaev@mail.ru
Ernest V. Boiko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7413-7478, e-mail: boiko111@list.ru
Marina M. Pravosudova, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0003-8322-579X, e-mail: mpravosudova52@gmail.com
Aleksandr D. Chuprov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7011-4220, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Yuliya S. Kuvaitseva, ORCID: 0000-0001-9544-1308, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Nadezhda Yu. Gorbunova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7388-5634, e-mail: ngorbunova_21@mail.ru
Anna A. Markova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4252-6487, e-mail: dr.anya@list.ru
Yuliya V. Zotova, ORCID: 0000-0002-3130-1215, e-mail: yljazotova@mail.ru
Maxim V. Pshenichnov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4879-1900, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Natalia V. Postupaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5364-4964, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Yuliya V. Malysheva, ORCID: 0000-0002-4200-5649, e-mail: mal-julia@bk.ru
Andrey A. Ivanov, ORCID: 0009-0001-4235-9252, e-mail: ivanov.andrei.med@yandex.ru
Alena V. Eremina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6913-0925, e-mail: sci@mntk.nsk.ru
Aleksandr N. Trunov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex.ru
Valeriy V. Chernykh, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7623-3359, e-mail: sci@mntk.nsk.ru

Поступила в редакцию 31.03.2025
После доработки 23.04.2025
Принята к публикации 17.07.2025

Received 31.03.2025
Revision received 23.04.2025
Accepted 17.07.2025