

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ КАРДИО- И ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЕЙ

Фабрикантов О.Л.<sup>1</sup>, Шурыгин С.Н.<sup>2</sup>, Липатова Т.Е.<sup>3</sup>, Судаков О.В.<sup>4</sup>,  
Потапов В.Н.<sup>5</sup>, Чернов А.В.<sup>4</sup>, Шавкута Г.В.<sup>6</sup>, Голиков А.В.<sup>7</sup>,  
Якунченко Т.И.<sup>8</sup>, Аксёнов В.В.<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Тамбов, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Россия

<sup>5</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Курск, Россия

<sup>8</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Россия

**Резюме.** Сочетанная кардиологическая и офтальмологическая патология имеет высокую распространенность в старших возрастных группах населения и общие патогенетические механизмы, к числу которых, безусловно, относится нарушение цитокинового профиля. Однако цитокиновый профиль крови практически не анализировался у пациентов пожилого возраста с сочетанной ишемической болезнью сердца с глаукомой. Цель исследования — изучение цитокинового профиля у пациентов с сочетанной кардио- и офтальмопатологией. Исследование выполнено в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» в двух группах: пациенты с сочетанной ишемической болезнью сердца с глаукомой (n = 58 человек) и пациенты с ишемической болезнью сердца (n = 49 человек), имеющих в обоих случаях одинаковый возраст 60-74 лет. Диагностика глаукомы проведена в соответствии с критериями «Национального руководства по глаукоме». Для

### Адрес для переписки:

Аксёнов Виталий Вячеславович  
ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный  
университет»  
305040, Россия, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.  
Тел.: 8 (910) 740-96-13.  
E-mail: vitalaxen@mail.ru

### Address for correspondence:

Vitaly V. Aksenov  
Southwestern State University  
94 50 let Oktyabrya St  
Kursk  
300540 Russian Federation  
Phone: +7 (910) 740-96-13.  
E-mail: vitalaxen@mail.ru

### Образец цитирования:

О.Л. Фабрикантов, С.Н. Шурыгин, Т.Е. Липатова,  
О.В. Судаков, В.Н. Потапов, А.В. Чернов,  
Г.В. Шавкута, А.В. Голиков, Т.И. Якунченко,  
В.В. Аксёнов «Цитокиновый профиль пациентов  
с сочетанной кардио- и офтальмопатологией»  
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 2.  
С. 313-320. doi: 10.15789/1563-0625-CPI-2639  
© Фабрикантов О.Л. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

O.L. Fabrikantov, S.N. Shurygin, T.E. Lipatova,  
O.V. Sudakov, V.N. Potapov, A.V. Chernov, G.V. Shavkuta,  
A.V. Golikov, T.I. Yakunchenko, V.V. Aksenov "Cytokine  
profile in the patients with combined cardio- and  
ophthalmopathies", Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 2,  
pp. 313-320.  
doi: 10.15789/1563-0625-CPI-2639  
© Fabrikantov O.L. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-CPI-2639

диагностики ишемической болезни сердца выполнялись электрокардиографические, эхокардиографические, рентгенографические, энзимные исследования. Определение цитокинов в плазме крови проводилось на аппарате Becton Dickinson FACS Canto 2 (США) с помощью специального набора СВА (BD Biosciences, США). Среди пациентов сравниваемых групп одинакового возраста выявлены достоверные различия по большинству цитокинов, а именно преимущественное повышение у пациентов с сочетанной кардио- и офтальмопатологией относительно группы с ишемической болезнью сердца. Повысилось в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца, сочетанной с глаукомой, содержание IL-5, IL-12, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  с достоверным различием по сравнению с пациентами с ишемической болезнью сердца. Однако наивысшее увеличение среди рассматриваемых цитокинов характерно для IL-6 и IL-17, составившее у пациентов с сочетанной кардио- и офтальмопатологией  $23,8 \pm 1,1$  пг/мл и  $20,2 \pm 1,7$  пг/мл против  $6,3 \pm 0,3$  пг/мл и  $7,9 \pm 0,5$  пг/мл соответственно у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вместе с тем существенно снизился уровень IL-4 и IL-10 до  $2,2 \pm 0,2$  пг/мл и  $6,4 \pm 0,4$  пг/мл против  $4,8 \pm 0,3$  пг/мл и  $11,9 \pm 0,6$  пг/мл. Использование логистической регрессии позволило определить величины относительного риска изученных цитокинов крови и разработать нескорректированные и скорректированные модели, согласно которым наиболее тесная ассоциация с риском развития сочетанной ишемической болезни сердца с глаукомой установлена для IL-6 и IL-17, с величинами относительного риска в нескорректированной модели 2,87 и 2,71 соответственно ( $p < 0,001$ ). Однако в скорректированной модели ассоциация IL-6 с сочетанной ишемической болезнью сердца с глаукомой повысилась до 2,92 (ДИ 2,80-3,27,  $p = 0,004$ ), а IL-17 уменьшилось до 2,64 (ДИ 2,51-2,85,  $p = 0,003$ ). Установлена также достоверная ассоциация IL-4, IL-5, IL-12, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  с сочетанной ишемической болезнью сердца с глаукомой. Исследование продемонстрировало новые ассоциации системных цитокинов с риском развития сочетанной ишемической болезнью сердца с глаукомой.

**Ключевые слова:** цитокины, ишемическая болезнь сердца, глаукома, сочетанная кардиопатология, сочетанная офтальмопатология, логистическая регрессия

## CYTOKINE PROFILE IN THE PATIENTS WITH COMBINED CARDIO- AND OPHTHALMOPATHIES

Fabrikantov O.L.<sup>a</sup>, Shurygin S.N.<sup>b</sup>, Lipatova T.E.<sup>c</sup>, Sudakov O.V.<sup>d</sup>,  
Potapov V.N.<sup>e</sup>, Chernov A.V.<sup>d</sup>, Shavkuta G.V.<sup>f</sup>, Golikov A.V.<sup>g</sup>,  
Yakunchenko T.I.<sup>h</sup>, Aksenov V.V.<sup>i</sup>

<sup>a</sup> S. Fedorov National Medical Research Center "MNTK Eye Microsurgery", Tambov, Russian Federation

<sup>b</sup> P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> V. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

<sup>d</sup> N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

<sup>e</sup> Russian Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russian Federation

<sup>f</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>g</sup> Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

<sup>h</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>i</sup> Southwestern State University, Kursk, Russian Federation

**Abstract.** Combined cardiological and ophthalmological pathology has a high prevalence in older age groups of the population and common pathogenetic mechanisms, among which, of course, is a violation of the cytokine profile. However, the cytokine profile of the blood was practically not analyzed in elderly patients with combined ischemic heart disease with glaucoma. The aim of the study was to study the cytokine profile in patients with combined cardio- and ophthalmopathology. The study was performed at the S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK Eye Microsurgery", in two groups: patients with combined coronary heart disease with glaucoma ( $n = 58$  people), and patients with coronary heart disease ( $n = 49$  people), who in both cases have the same age of 60-74 years. The diagnosis of glaucoma was carried out in accordance with the criteria of the "National Glaucoma Guidelines". Electrocardiographic, echocardiographic, radiographic, and enzyme studies were performed to diagnose coronary heart disease. The determination of cytokines in blood plasma was

carried out on the device “Becton Dickinson FACS Canto 2 (USA)” using a special set of CBA (BD Biosciences, USA). Among the patients of the compared groups of the same age, significant differences in most cytokines were revealed, namely, a predominant increase in patients with combined cardio- and ophthalmopathology relative to the group with coronary heart disease. The content of IL-5, IL-12, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  in the blood plasma of patients with coronary heart disease combined with glaucoma increased with a significant difference compared to patients with coronary heart disease. However, the highest increase among the cytokines under consideration is characteristic of IL-6 and IL-17, which amounted to  $23.8 \pm 1.1$  pg/mL and  $20.2 \pm 1.7$  pg/mL in patients with combined cardio- and ophthalmopathology *versus*  $6.3 \pm 0.3$  pg/mL and  $7.9 \pm 0.5$  pg/mL, respectively, in patients with coronary heart disease. At the same time, the level of IL-4 and IL-10 decreased significantly to  $2.2 \pm 0.2$  pg/mL and  $6.4 \pm 0.4$  pg/mL *versus*  $4.8 \pm 0.3$  pg/mL and  $11.9 \pm 0.6$  pg/mL. The use of logistic regression made it possible to determine the relative risk values of the studied blood cytokines and to develop uncorrected and adjusted models, according to which the closest association with the risk of developing combined coronary heart disease with glaucoma was established for IL-6 and IL-17, with the relative risk values in the uncorrected model of 2.87 and 2.71, respectively ( $p < 0.001$ ). However, in the adjusted model, the association of IL-6 with combined coronary heart disease with glaucoma increased to 2.92 (CI 2.80-3.27,  $p = 0.004$ ), and IL-17 decreased to 2.64 (CI 2.51-2.85,  $p = 0.003$ ). There was also a significant association of IL-4, IL-5, IL-12, IFN $\gamma$  and TNF $\alpha$  with combined coronary heart disease with glaucoma. The study demonstrated new associations of systemic cytokines with the risk of developing combined coronary heart disease associated with glaucoma.

*Keywords: cytokines, ischemic heart disease, glaucoma, cardiopathology, ophthalmopathology, combined, logistic regression*

## Введение

Многие офтальмологические заболевания, в том числе глаукома, являются возрастассоциированной патологией и развиваются преимущественно в пожилом и старческом возрасте. Именно в данных возрастных группах глаукома считается лидирующей нозологией, приводящей к снижению остроты зрения и часто к слепоте. В настоящее время, по оценкам различных исследователей, в мире насчитывается от 60 до 70 миллионов больных глаукомой [11, 13].

В развитии глаукомы показана важная роль сердечно-сосудистых нарушений [2, 15] и, в частности, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), представляющих системные факторы риска глаукомы. ИБС — глобально распространенная кардиопатология с высоким доминированием, как и глаукомы, среди старших возрастных групп населения, насчитывающая в последние годы более 150 миллионов человек [12].

Интегрирующим звеном ИБС и глаукомы считаются иммунологические нарушения в цитокиновом профиле [9]. Однако изменения цитокинов в крови изучаются, как правило, отдельно среди пациентов с ИБС и среди пациентов с глаукомой. Показано увеличение ряда цитокинов — IL-1 $\beta$  и IL-10 [6], IL-5, IL-6, IL-6R, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  [9], IL-25 и IL-27 [18, 19] в качестве факторов риска ИБС. Сообщается также об участии интерлейкинов крови в патогенезе глаукомы [3, 4]. Однако такое раздельное изучение цитокинов у пациентов с ИБС и глаукомой не позволяет на уровне целостного организма установить их зна-

чение в формировании сочетанной офтальмо- и кардиопатологии, увеличение которой интенсивно происходит в последние годы.

**Цель исследования** — изучение цитокинового профиля у пациентов с сочетанной кардио- и офтальмопатологией.

## Материалы и методы

Настоящее исследование проведено в клинических условиях Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» среди 49 пациентов в возрасте 60-74 лет с ИБС и 58 пациентов в возрасте 60-74 лет с сочетанной ИБС с глаукомой. Диагностика первичной глаукомы осуществлялась в соответствии с критериями и рекомендациями «Национального руководства по глаукоме» [1]. Диагноз «ИБС» устанавливался на основании комплексного обследования пациентов, включающего эхокардиографию, электрокардиографию, тест 6-минутной ходьбы, рентгенографию органов грудной клетки с верификацией признаков венозного застоя в легких. Критериями определения ИБС выступали также подтвержденный диагноз «инфаркт миокарда» на основе стандартных электрокардиографических и энзимных показателей, случаи острого коронарного синдрома или стабильной стенокардии.

Содержание цитокинов определяли в плазме крови, взятой в утренние часы, посредством проточной цитометрии на аппарате Becton Dickinson FACS Canto 2 (США) с помощью специального набора CBA (BD Biosciences, США).

Исследование выполнялось с соблюдением этических норм и принципов в соответствии со

стандартами надлежащей клинической практики — Good Clinical Practice.

При статистической обработке с применением программы Statistica 10.0 определялись средние величины и их ошибки. Для выявления ассоциации рассматриваемых цитокинов у пациентов с сочетанной ИБС с глаукомой проведен логистический регрессионный анализ с разработкой нескорректированной и скорректированной по полу и возрасту модели. Достоверность различий определялась по критерию  $\chi^2$ , которая считалась значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Содержание большинства изученных цитокинов крови среди пациентов с сочетанной ИБС с глаукомой относительно пациентов такого же возраста с изолированной ИБС статистически значимо различается (табл. 1). Так, среди пациентов с сочетанной ИБС с глаукомой репрезентативно выше содержание IL-1 $\beta$  на системном уровне по непараметрическому критерию  $\chi^2$ . Редко используемый в оценке иммунологических реакций среди пациентов с кардиопатологией, в том числе с ИБС, IL-5 оказался повышенным у пациентов с сочетанной ИБС и глаукомой по сравнению с группой, представленной только ИБС. При этом увеличение данного цитокина у пациентов с сочетанной ИБС и глаукомой более существенно, чем уровень предыдущего IL-1 $\beta$ , содержание которых возросло относительно пациентов аналогичного возраста с ИБС в 1,46 раза и 1,34 раза соответственно.

Сравниваемые группы существенно различались и по содержанию в крови IL-12, который был статистически значимо повышен у пациентов с сочетанной ИБС и глаукомой. Более выраженные различия в уровне рассматриваемых системных цитокинов у пациентов с сочетанной ИБС с глаукомой и ИБС характерны для TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ . Как уровень TNF $\alpha$ , так IFN $\gamma$  достоверно повышены у пациентов с сочетанной ИБС и глаукомой, причем в большей степени увеличение среди вышеуказанных цитокинов крови относится к IFN $\gamma$  с превышением более чем в 2 раза по отношению к пациентами с ИБС.

Сочетанная ИБС с глаукомой сопровождается среди провоспалительных цитокинов максимальным подъемом в плазме крови IL-6 и IL-17, содержание которых превышало таковые параметры пациентов с монокардиопатологией в 3,77 раза и 2,56 раза.

Противовоспалительные цитокины, рассматриваемые в настоящем исследовании — IL-4 и IL-10, в отличие от провоспалительных цитокинов статистически значимо снизились в крови пациентов с ИБС, сочетанной с глаукомой. Со-

держание IL-4 и IL-10 в крови пациентов с ИБС соответственно оказались выше.

Среди сравниваемых пациентов с сочетанной ИБС и глаукомой не имели достоверных различий по отношению к группе пациентов с ИБС цитокин крови IL-1 $\alpha$ , уровень которого имел тенденцию к повышению, но не достиг значимых изменений, и IL-18, содержание которого имело тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ).

Использование логистического регрессионного анализа позволило установить в нескорректированной модели ассоциацию многих системных цитокинов с развитием ИБС, сочетанной с глаукомой (табл. 2). Потенциально риск обсуждаемой сочетанной кардио- и офтальмопатологии возрастает достоверно с увеличением в плазме крови содержания провоспалительных цитокинов — IL-5, IL-12 в диапазоне от 1,31 до 1,67 с достоверными доверительными интервалами. Влияние указанных цитокинов крови сохраняется и в скорректированной на возраст и пол модели, но этот эффект незначительно понизился с сохранением статистической значимости.

Более тесная ассоциация среди изученных цитокинов с сочетанной ИБС и глаукомой установлена для TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  как в нескорректированной, так и в скорректированной модели с поправкой на возраст и пол. Увеличение данных цитокинов в плазме крови повышает риск сочетанной ИБС с глаукомой более чем в 2 раза. При этом в скорректированной модели при сохранении статистической значимости средних величин относительного риска и доверительных интервалов влияние IFN $\gamma$  возросло, а TNF $\alpha$  — снизилось.

В группе провоспалительных цитокинов наивысшей оказалась ассоциация сочетанной ИБС с глаукомой с IL-6 и IL-17, повышение уровня которых достоверно увеличивало риск развития анализируемой кардио- и офтальмопатологии практически в 3 раза. В нескорректированной модели более значимым было влияние повышенного уровня в плазме крови IL-6, чем IL-17. В скорректированной модели возросла связь высокого риска сочетанной ИБС с глаукомой с уровнем IL-6, а с уровнем IL-17 в крови незначительно снизилась.

Вместе с тем среди рассматриваемых провоспалительных цитокинов не установлено достоверной ассоциации сочетанной ИБС с глаукомой с IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-18. Отсутствие ассоциации не наблюдалось как в нескорректированной, так и скорректированной модели.

Согласно величине относительного риска и доверительных интервалов с сочетанной ИБС с глаукомой тесно связаны противовоспалительные цитокины — IL-4 и IL-10. Значимое влияние наблюдалось для обоих цитокинов в нескоррек-



**ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ СИСТЕМНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ГЛАУКОМОЙ (M±m, пг/мл)**

TABLE 1. CONTENT OF SYSTEMIC CYTOKINES IN PATIENTS WITH COMBINED ISCHEMIC HEART DISEASE WITH GLAUCOMA (M±m, pg/mL)

| Наименование цитокина<br>Name of cytokine | Пациенты с<br>ишемической болезнью<br>сердца и глаукомой<br>Patients with coronary heart<br>disease and glaucoma | Пациенты с<br>ишемической болезнью<br>сердца<br>Patients with coronary heart<br>disease | Величина $\chi^2$ и p<br>Value $\chi^2$ и p |
|---|--|---|---|
| IL-1 $\alpha$                             | 31,8±1,3   | 27,6±1,2  | $\chi^2 = 1,08$<br>p > 0,05                 |
| IL-1 $\beta$                              | 85,4±2,2   | 63,5±1,9  | $\chi^2 = 4,27$<br>p < 0,001                |
| IL-4                                      | 2,2±0,2  | 4,8±0,3   | $\chi^2 = 5,19$<br>p < 0,01                 |
| IL-5                                      | 12,3±0,6   | 8,4±0,4   | $\chi^2 = 7,84$<br>p < 0,01                 |
| IL-6                                      | 23,8±1,1   | 6,3±0,3   | $\chi^2 = 13,28$<br>p < 0,001               |
| IL-10                                     | 6,4±0,4  | 11,9±0,6  | $\chi^2 = 9,14$<br>p < 0,001                |
| IL-12                                     | 14,6±0,8   | 9,5±0,4   | $\chi^2 = 6,29$<br>p < 0,01                 |
| IL-17                                     | 20,2±1,7   | 7,9±0,5   | $\chi^2 = 18,25$<br>p < 0,001               |
| IL-18                                     | 80,4±2,6   | 82,7±2,1  | $\chi^2 = 0,63$<br>p > 0,05                 |
| IFN $\gamma$                              | 51,7±2,3   | 24,3±1,8  | $\chi^2 = 21,43$<br>p < 0,001               |
| TNF $\alpha$                              | 102,5±3,1  | 54,6±2,7  | $\chi^2 = 19,84$<br>p < 0,001               |

**ТАБЛИЦА 2. АССОЦИАЦИЯ СИСТЕМНЫХ ЦИТОКИНОВ С СОЧЕТАННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ГЛАУКОМОЙ**

TABLE 2. ASSOCIATION OF SYSTEMIC CYTOKINES WITH COMBINED ISCHEMIC HEART DISEASE WITH GLAUCOMA

| Наименование<br>цитокина<br>Name of cytokine | Нескорректированная модель<br>Uncorrected model |                  |       | Скорректированная модель<br>Adjusted model |                  |       |
|--|---|------------------|-------|--|------------------|-------|
|  | ОР<br>OR  | 95% ДИ<br>95% CI | p     | ОР<br>OR                                   | 95% ДИ<br>95% CI | p     |
| IL-1 $\alpha$                                | 0,62  | 0,38-0,74        | 0,431 | 0,59                                       | 0,48-0,71        | 0,627 |
| IL-1 $\beta$                                 | 1,15  | 0,89-1,21        | 0,159 | 1,11                                       | 0,92-1,20        | 0,248 |
| IL-4   | 2,39  | 2,24-2,62        | 0,002 | 2,28                                       | 2,09-2,51        | 0,013 |
| IL-5   | 1,31  | 1,18-1,55        | 0,013 | 1,25                                       | 1,12-1,42        | 0,024 |
| IL-6   | 2,87  | 2,73-3,11        | 0,002 | 2,92                                       | 2,80-3,27        | 0,004 |
| IL-10  | 2,08  | 1,94-2,26        | 0,001 | 2,11                                       | 2,01-2,32        | 0,003 |
| IL-12  | 1,67  | 1,53-1,78        | 0,011 | 1,62                                       | 1,57-1,84        | 0,012 |
| IL-17  | 2,71  | 2,55-2,90        | 0,001 | 2,64                                       | 2,51-2,85        | 0,003 |
| IL-18  | 0,22  | 0,13-0,29        | 0,756 | 0,24                                       | 0,15-0,35        | 0,708 |
| IFN $\gamma$                                 | 2,25  | 2,11-2,49        | 0,010 | 2,38                                       | 2,24-2,53        | 0,002 |
| TNF $\alpha$                                 | 2,47  | 2,34-2,68        | 0,012 | 2,13                                       | 2,02-2,29        | 0,021 |

тированной модели и сохранилось с небольшими колебаниями в скорректированной по возрасту и полу модели.

## Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало новые и достоверные ассоциации ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с риском сочетанной ИБС с глаукомой. Особенно высокой для данной сочетанной патологии оказалась связь с IL-6 и IL-17 как в нескорректированной, так и скорректированной модели. Содержание в крови этих цитокинов у пациентов с сочетанной ИБС и глаукомой было существенно выше по сравнению с пациентами аналогичного возраста только с ИБС ( $p < 0,001$ ). Среди пациентов с ИБС, сочетанной с артериальной гипертензией, установлено увеличение уровня IL-6, IL-17 и IL-23, которое авторы [17] связывают либо с повышенными значениями артериального давления, либо с повреждением органов-мишеней. Более того, отмечается, что некоторые цитокины (в частности IL-6), по-видимому, определяют гипертензивный ответ, независимо от величин артериального давления.

Повышенные уровни IL-6, по мнению многих исследователей [8, 9, 10, 16], повышают риск развития ИБС. Так, при названной монокардиопатологии без глаукомы выявлено увеличение содержания в плазме крови IL-6 почти в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми, а величина относительного риска для этого цитокина составляла 2,53 ( $p < 0,001$ ) [9]. Однако в указанной работе, как и в других, изучена ассоциация IL-6 и других системных цитокинов с ИБС без сочетания с глаукомой, имеющих, как известно общие патогенетические механизмы [7].

Считается, что IL-6 более, чем другой цитокин, тесно связан с риском ИБС [16] и согласуется с результатами мета-анализа 17 проспективных исследований, в которых сообщалось об относительном риске IL-6 для ИБС в 1,61 (95% ДИ 1,42-1,83) [10]. В связи с этим высокие уровни IL-6 могут служить ценным неинвазивным биомаркером пациентов с высоким риском ИБС [8].

Другим важным биомаркером ИБС без сочетания с глаукомой называется IL-17 [20]. Нами же показана ассоциация увеличения IL-17 в плазме

крови с высоким риском развития сочетанной ИБС с глаукомой, что расширяет представления о роли провоспалительных цитокинов в формировании сочетанной кардиоофтальмопатологии. Изменения других провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-1, IL-2, IL-12, IL-16, IL-18) у пациентов с ИБС характеризуются неоднозначной реакцией [20], но достоверное повышение при ИБС установлено для IL-1 $\beta$ , IL-1, IL-12, IL-18, а роль IL-16 в риске ИБС требует дальнейшего изучения.

Показано также, что уровень IL-12 в крови при сочетанной ИБС с метаболическим синдромом коррелирует с IL-6, TNF $\alpha$  и IL-10 [8]. В нашем исследовании для пациентов с сочетанной ИБС с глаукомой доказана значимая ассоциация TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ . Вместе с тем не установлено связи уровня TNF $\alpha$  в крови с риском ИБС, хотя для IFN $\gamma$  он составлял 1,46 (ДИ 1,09-1,95) [9]. Более же высокие уровни IL-10 у пациентов с сочетанной ИБС и метаболическим синдромом связаны с низкой частотой тяжелой ИБС, что свидетельствует о защитном эффекте IL-10 [8]. Нами же установлено более высокое содержание IL-10, как и другого противовоспалительного цитокина – IL-4 у пациентов с ИБС, чем у пациентов с сочетанной ИБС и глаукомой. При сочетании ИБС с артериальной гипертензией диагностировано увеличение IL-10 до  $49,7 \pm 2,8$  пг/мл против  $10,2 \pm 3,0$  пг/мл в группе соматических здоровых лиц зрелого возраста [6]. Сообщается также о важной роли в возникновении и развитии ИБС IL-27 [18], IL-23, IL-35 [17], IL-34 [14], но сочетание ИБС с глаукомой не рассматривается, что определяет значимость настоящего исследования.

## Заключение

Цитокиновый профиль пациентов с сочетанной ИБС с глаукомой статистически значимо отличается от пациентов аналогичного возраста с ИБС повышением содержания в крови большинства изученных провоспалительных цитокинов, и особенно IL-6, IL-17, и снижением противовоспалительного IL-4, которые ассоциируются с высоким риском развития вышеуказанной сочетанной кардио- и офтальмопатологии.

## Список литературы / References

1. Егоров Е.А., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с. [Egorov E.A., Erichev V.P. National guide to glaucoma]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 384 p.
2. Лихванцева В.Г., Соколов В.А., Леванова О.Н., Ковеленова И.В. Прогнозирование вероятности развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы методом регрессионного моделирования // Вестник офтальмологии, 2018. Т. 134, № 3. С. 35-41. [Likhvantseva V.G., Sokolov V.A., Livanova O.N., Kovelanova I.V. Prediction of the probability of development and progression of primary open-angle glaucoma by regression modeling. *Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology*, 2018, Vol. 134, no. 3, pp. 35-41. (In Russ.)]

3. Маркелова Е.В., Хохлова А.С., Кириенко А.В., Филина Н.В., Серебрянная Н.Б. Особенности иммунопатогенеза и дополнительные дифференциальные маркеры первичной открытоугольной и первичной закрытоугольной глаукомы // Здоровье и образование в XXI веке, 2016. Т. 18, № 2. С. 613-621. [Markelova E.V., Khokhlova A.S., Kirienko A.V., Filina N.V., Serebryanaya N.B. Features of immunopathogenesis and additional differential markers of primary open-angle and primary closed-angle glaucoma. *Zdorovye i obrazovanie v XXI veke = Health and Education in the XXI Century*, 2016, Vol. 18, no. 2, pp. 613-621. (In Russ.)]
4. Слепова О.С., Арапиев М.У., Ловпаче Дж.Н., Балацкая Н.В., Куликова И.Г. Особенности местного и системного цитокинового статуса у здоровых разного возраста и пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомой // Национальный журнал глаукома, 2016. Т. 15, № 1. С. 3-12. [Slepova O.S., Arapiev M.U., Lovpache J.N., Balatskaya N.V., Kulikova I.G. Features of local and systemic cytokine status in healthy people of different ages and patients with the initial stage of primary open-angle glaucoma. *Natsionalnyy zhurnal glaucoma = National Journal of Glaucoma*, 2016, Vol. 15, no. 1, pp. 3-12. (In Russ.)]
5. Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В., Гурко Т.С., Яблоков М.М., Москалева Е.О., Москалев А.А. Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией // Научные результаты биомедицинских исследований, 2021. Т. 7, № 3. С. 451-460. [Fabrikantov O.L., Agarkov N.M., Lev I.V., Gurko T.S., Yablokov M.M., Moskaleva E.O., Moskaev A.A. Allostatic load as a method of objectification of age-related viability of patients with ophthalmopathology. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*, 2021, Vol. 7, no. 3, pp. 451-460. (In Russ.)]
6. Хараева З.Ф., Хоконова Т.М., Камбачокова З.А., Барокова Е.Б., Накова Л.В. Сывороточные значения цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Клиническая лабораторная диагностика, 2018. Т. 63, № 10. С. 626-629. [Kharaeva Z.F., Khokonova T.M., Kambachokova Z.A., Barokova E.B., Noskova L.V. Serum cytokine values in patients with coronary heart disease and arterial hypertension. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2018, Vol. 63, no. 10, pp. 626-629. (In Russ.)]
7. Чухраев А.М., Агарков Н.М., Коняев Д.А., Попова Е.В., Яблоков М.М., Кулабухов А.С. Информативность интерлейкинов слёзной жидкости в диагностике и развитии закрытоугольной глаукомы в пожилом возрасте // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 4. С. 755-761. [Chukhraev A.M., Agarkov N.M., Konyaev D.A., Popova E.V., Yablokov M.M., Kulabukhov A.S. Informative value of lacrimal fluid interleukins in the diagnosis and development of angle-closure glaucoma in old age. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 4, pp. 755-761. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IIT-1247.
8. Barcelos A.L., Oliveira E.A., Haute G.V., Costa B.P., Pedrazza L., Donadio M.V., Oliveira J.R., Bodanese L.C. Association of IL-10 to coronary disease severity in patients with metabolic syndrome. *Clin. Chim. Acta*, 2019, no. 495, pp. 394-398.
9. Clarke R., Valdes-Marquez E., Hill M., Gordon J., Farrali M., Hamsten A., Watkins H., Hopewell J.C. Plasma cytokines and risk of coronary heart disease in the PROCARDIS study. *Open Heart*, 2018, Vol. 5, no. 1, e000807. doi: 10.1136/openhrt-2018-000807.
10. Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G., Sarwar N., Wood A., Angleman S.B., Wensley F., Higgins J.P., Lennon L., Eiriksdottir G., Rumley A., Whincup P.H., Lowe G.D., Gudnason V. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med.*, 2018, Vol. 5, no. 4, e78. doi: 10.1371/journal.pmed.0050078.
11. Farrali J.A., Filla M.S., Peters D.M. Role of fibronectin in primary open angle glaucoma. *Cells*, 2019, Vol. 8, no. 12, 1518. doi: 10.3390/cells8121518.
12. Hosseini K., Mortazavi S.H., Sadeghian S., Ayati A., Nalini M., Aminorroaya A., Tavolinejad H., Salarifar M., Pourhosseini H., Aein A., Jalali A., Bozorgi A., Mehrani M., Kamangar F. Prevalence and trends of coronary artery disease risk factors and their effect on age of diagnosis in patients with established coronary artery disease: Tehran Heart Center (2005-2015). *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2021, Vol. 21, no. 1, 477. doi: 10.1186/s12872-021-02293-y.
13. Laroche D., Nkrumah G., Ng C. Real-world efficacy of the Hydrus microstent in Black and Afro-Latinx patients with glaucoma: a retrospective study. *Ther Adv Ophthalmol.*, no. 12, 2515841420964311. doi: 10.1177/2515841420964311.
14. Liu H., Jin F., Li Q., Gao Y., Liu X., Hou R. IL-34 and coronary heart disease complicated with diabetes mellitus. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2021, Vol. 46, no. 12, pp. 1409-1414.
15. Mars N., Lindbohm J.V., Parolo P.D., Widen E., Kaprio J., Palotie A., Ripatti F.S. Systematic comparison of family history and polygenic risk across 24 common diseases. *Am. J. Hum. Genet.*, 2022, Vol. 109, no. 12, pp. 2152-2162. doi: 10.1016/j.ajhg.2022.10.009.
16. Ridker P.M., Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ. Res.*, 2021, Vol. 128, no. 11, pp. 1728-1746.
17. Tanase D.M., Gosav E.M., Radu S., Ouatu A., Rezus C., Ciocoiu M., Costea C.F., Floria M. Arterial hypertension and interleukins: potential therapeutic target or future diagnostic marker? *Int. J. Hypertens.*, 2019, no. 2019, 3159283. doi: 10.1155/2019/3159283.
18. Wang Y., Zhou C., Yu T., Zhao F. Correlation between Changes in Serum RBP4, hs-CRP, and IL-27 levels and rosuvastatin in the treatment of coronary heart disease. *J. Healthc. Eng.*, 2021, no. 2021, 8476592. doi: 10.1155/2021/8476592.

19. Xu Y., Ye J., Wang M., Liu J., Wang Z., Jiang H., Ye D., Zhang J., Wan J. The expression of interleukin-25 increases in human coronary artery disease and is associated with the severity of coronary stenosis. *Anatol. J. Cardiol.*, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 151-159.

20. Yuan S., Lin A., He Q.Q., Burgess S., Larsson S.C. Circulating interleukins in relation to coronary artery disease, atrial fibrillation and ischemic stroke and its subtypes: A two-sample Mendelian randomization study. *Int. J. Cardiol.*, 2020, no. 319, pp. 99-104.

---

**Авторы:**

**Фабрикантов О.Л.** — д.м.н., профессор, директор Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Тамбов, Россия

**Шурыгин С.Н.** — д.м.н., заведующий кафедрой геронтологии, физической и реабилитационной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Липатова Т.Е.** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

**Судаков О.В.** — д.м.н., доцент, профессор кафедры управления в здравоохранении ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Россия

**Потапов В.Н.** — д.м.н., профессор кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Чернов А.В.** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Россия

**Шавкута Г.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Голиков А.В.** — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 1 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Курск, Россия

**Якунченко Т.И.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

**Аксёнов В.В.** — заведующий лабораториями кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Россия

---

**Authors:**

**Fabrikantov O.L.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, S. Fedorov National Medical Research Center "MNTK Eye Microsurgery", Tambov, Russian Federation

**Shurygin S.N.**, PhD, MD (Medicine), Head, Department of Gerontology, Physical and Rehabilitation Medicine, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Lipatova T.E.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, V. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

**Sudakov O.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Management in Healthcare, N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

**Potapov V.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Geriatrics and Medical and Social Expertise, Russian Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russian Federation

**Chernov A.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Geriatrics IDPO, N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

**Shavkuta G.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) (with Courses of Geriatrics and Physiotherapy), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Golikov A.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

**Yakunchenko T.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Clinical Information Technologies, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

**Aksenov V.V.**, Head, Laboratories of the Department of Biomedical Engineering Southwestern State University, Kursk, Russian Federation

---

Поступила 11.01.2023

Отправлена на доработку 20.01.2023

Принята к печати 24.02.2023

---

Received 11.01.2023

Revision received 20.01.2023

Accepted 24.02.2023