

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ В ГЕНЕ *eNOS* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ У ЖИТЕЛЕЙ ПЕРМСКОГО КРАЯ

Гаврилова Т.В.<sup>1</sup>, Кинкулькина А.Р.<sup>2,3</sup>, Авагян А.С.<sup>2,3</sup>, Свитич О.А.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Резюме.** Известно, что глаукома носит прогрессирующее течение и занимает ведущее место среди причин снижения зрения и слепоты. Ведущим этиологическим фактором является повышенное внутриглазное давление. Но в ряде случаев прогрессирование заболевания наблюдается и при нормальных значениях офтальмотонуса. Ранняя диагностика глаукомы позволит проводить своевременную терапию, что в свою очередь уменьшит вероятность развития осложнений и замедлит прогрессирование нейрооптикопатии. По данным литературы, патогенез первичной открытоугольной глаукомы связывают с оксидом азота NO, дисбалансом между эндотелий-продуцируемыми вазоконстрикторами и вазодилататорами, основными из которых является эндотелин-1 и оксид азота. Снижение уровня последнего в сочетании с гиперпродукцией эндотелина-1 связывают с развитием и прогрессированием ряда заболеваний органа зрения, в том числе глаукоматозной атрофии зрительного нерва. Поскольку оксид азота продуцируется эндотелиальной NO-синтазой (*eNOS*), можно предположить, что *eNOS* участвует в патогенезе нейродегенеративных изменений при первичной открытоугольной глаукоме. Однако, несмотря на многочисленные исследования, посвященные патогенезу глаукомы, особенности факторов врожденного иммунного ответа остаются недостаточно изученными.

Целью исследования стал поиск ассоциации полиморфных маркеров (*C774T*, *T786C*, *Glu298Asp*) гена *eNOS* с риском возникновения первичной открытоугольной глаукомы среди жителей Пермского края.

В качестве материала использовалась периферическая кровь пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (основная группа) и катарактой без глаукомы (группа сравнения). Из сопутствующей патологии чаще всего встречалась гипертоническая болезнь. Из крови пациентов сначала была выделена ДНК, потом проводили реакцию ПЦР-РВ с использованием наборов для определения полиморфных маркеров *C774T*, *T786C*, *Glu298Asp* в гене *eNOS*.

Таким образом, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой была проанализирована распространенность полиморфных вариантов генов врожденного иммунитета *T786C*, *C774T* и *Glu298Asp*

### Адрес для переписки:

Свитич Оксана Анатольевна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»  
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а, стр. 1.  
Тел./факс: 8 (495) 917-49-00.  
E-mail: mech.inst@mail.ru

### Address for correspondence:

Svitich Oksana A.  
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera  
105064, Russian Federation, Moscow, Maly Kasennyi lane,  
5a, bldg 1.  
Phone/fax: 7 (495) 917-49-00.  
E-mail: mech.inst@mail.ru

### Образец цитирования:

Т.В. Гаврилова, А.Р. Кинкулькина, А.С. Авагян, О.А. Свитич «Ассоциация полиморфных маркеров в гене *eNOS* с риском развития первичной открытоугольной глаукомы у жителей Пермского края» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 1. С. 83-92.  
doi: 10.46235/1028-7221-1081-ABP

© Гаврилова Т.В. и соавт., 2022

### For citation:

T.V. Gavrilova, A.R. Kinkulkina, A.S. Avakyan, O.A. Svitich "Association between polymorphic *eNOS* gene markers and risk of primary open-angle glaucoma in the Perm Region population", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 1, pp. 83-92.  
doi: 10.46235/1028-7221-1081-ABP

DOI: 10.46235/1028-7221-1081-ABP

гена *eNOS*. Среди маркеров *C774T* и *Glu298Asp* не выявлено достоверных различий в распределении генотипов и аллелей гена *eNOS*. Установлено повышение частоты встречаемости гомозиготного генотипа ТТ; снижение встречаемости аллеля С по полиморфному локусу *T786C* гена *eNOS*, а также тенденция к снижению встречаемости генотипов ТС и СС. Гипертоническая болезнь усиливала негативное влияние повышенного внутриглазного давления на глаукомную оптическую нейропатию.

Изученные изменения генотипов и аллелей гена *eNOS* могут рассматриваться в качестве факторов, повышающих вероятность возникновения первичной открытоугольной глаукомы и прогнозирования тяжести течения заболевания.

*Ключевые слова:* глаукома, иммунная привилегированность органа зрения, полиморфизм генов, врожденный иммунитет, эндотелиальная NO-синтаза

## ASSOCIATION BETWEEN POLYMORPHIC *eNOS* GENE MARKERS AND RISK OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA IN THE PERM REGION POPULATION

Gavrilova T.V.<sup>a</sup>, Kinkulkina A.R.<sup>b, c</sup>, Avakyan A.S.<sup>b, c</sup>, Svitich O.A.<sup>b, c</sup>

<sup>a</sup> E. Wagner State Medical University, Perm, Russian Federation

<sup>b</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Glaucoma is widely known to have a progressive course and occupy a leading place among the causes of vision loss and blindness. Increased intraocular pressure is the key harmful factor among the causes of glaucoma occurrence. In some cases, however, the progressive disease is also observed at normal values of ophthalmic tonus. Early diagnosis of glaucoma will allow for timely therapy, which in turn will reduce the risk of complications and prevent neuroopticopathy progression. According to the literature data, the pathogenesis of primary open-angle glaucoma is associated with nitric oxide (NO), due to imbalance between endothelium-produced vasoconstrictors and vasodilators, especially, endothelin-1 and nitric oxide. Decreased NO level combined with endothelin-1 hyperproduction is associated with development and progression of a number of ocular disorders including glaucomatous atrophy of the optic nerve. Since nitric oxide is produced by endothelial NO-synthase (*eNOS*), one may assume that *eNOS* is involved in pathogenesis of neurodegenerative changes in primary open-angle glaucoma. However, despite numerous studies on the pathogenesis of glaucoma, the distinct factors of innate immune response remain poorly studied. The purpose of the present study was a search for association between polymorphic markers (*C774T*, *T786C*, *Glu298Asp*) of the *eNOS* gene and the risk of primary open-angle glaucoma among the Perm Region residents.

Peripheral blood of patients with primary open-angle glaucoma (the main group) and cataract without glaucoma (a comparison group) was used as initial biomaterial. In comparison group, arterial hypertension was most often encountered as concomitant pathology. Genomic DNA was first isolated from the blood samples, followed by rt-PCR using reagent kits for determining *C774T*, *T786C*, *Glu298Asp* polymorphic markers in the *eNOS* gene.

The prevalence of polymorphic variants of the innate immunity genes *T786C*, *C774T* and *Glu298Asp* of the *eNOS* gene was analyzed in patients with primary open-angle glaucoma. There were no significant differences in the distribution of genotypes and alleles of *eNOS* gene for the *C774T* and *Glu298Asp* polymorphic markers. An increased frequency of homozygous TT genotype was found, along with decreased occurrence of C allele at the polymorphic *T786C* locus of the *eNOS* gene, as well as a trend for decreased frequency of the TC and CC genotypes. Arterial hypertension potentiated the negative effect of increased intraocular pressure upon the glaucoma-associated optic neuropathy. Conclusions. The studied changes in genotypes and allelic frequencies of *eNOS* gene may be regarded as risk factors that increase probability of the primary open-angle glaucoma and predict severity of the disease.

*Keywords:* glaucoma, eye, immunoprivileged site, gene polymorphism, innate immunity, NO synthase, endothelial

## Введение

Глаз – это иммунно-привилегированный орган, в котором из-за локальных особенностей иммунитета в норме не развиваются воспалительные реакции, приводящие к повреждению тканей глаза, а также, как следствие, к снижению или потере зрительных функций [1].

В настоящее время выделен ряд факторов, обеспечивающих иммунную привилегированность глаза, которые условно делятся на пассивные и активные [3, 16]. К пассивным факторам относят особенности иммуноморфологии, включающие наличие гематоофтальмического барьера, недостаточность афферентного лимфатического дренажа и недостаточность экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II классов на тканях глаза. К активным факторам относят конститутивную экспрессию на поверхности интраокулярных клеток ряда мембранных молекул, в том числе молекулы апоптоза Fas-лиганда (Fas-L), ингибиторов активации комплемента (CD59, MCP, DAF) и иммуносупрессивное микроокружение тканей глаза [3, 7, 11, 16, 18, 21].

По данным литературы, известно, что нарушения баланса иммунологических факторов в глазу могут привести к развитию патологии этого органа, в том числе глаукоме, катаракте [2].

Известно, что глаукома занимает ведущие позиции среди причин неизлечимой слепоты и является важной медико-социальной проблемой. По данным ВОЗ, в мире сейчас более 100 млн человек страдают глаукомой, из них 5,2 млн человек слепые на оба глаза вследствие этого заболевания, что составляет 13,5% от всех случаев потери зрения [10, 21].

Процент заболеваемости глаукомой постоянно растет. По прогнозам ВОЗ, число больных глаукомой в мире возрастет к 2040 году до 111,8 млн человек. В России, по разным оценкам, число больных глаукомой составляет от 750 тысяч до 1,3 млн [10].

Глаукома, согласно общепринятой классификации, бывает открытоугольной и закрытоугольной. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) представляет собой наиболее распространенный тип глаукомы, на долю которого приходится три четверти всех случаев заболевания [9].

Основным фактором риска развития глаукомы является повышенное внутриглазное давление (ВГД). Однако это не объясняет, по какой причине у пациентов развивается глаукома, в то время как их ВГД находится в норме [5]. В связи с этим в последнее время глаукому изучают с точки зрения иммунопатогенеза.

Среди иммунологических факторов, которые могут играть ключевую роль при глаукоме – факторы врожденного иммунитета, обеспечивающие первую линию защиты организма. Повышенное ВГД запускает иммунные реакции, включающие вспомогательные иммунные клетки, что ведет к активации микроглии, а также инфильтрации макрофагов/моноцитов. На сегодняшний день основные воспалительные сигналы, приводящие к глаукоматозной нейродегенерации, остаются неизвестными [2, 14].

В последние годы доказана важная роль в патогенезе глаукомы нейровоспалительных процессов, опосредованных астроцитами, микроглией, эндотелиальными клетками, а также факторами врожденного иммунного ответа [17].

Окислительный стресс уже давно считается одним из основных факторов, лежащих в основе патофизиологии заболеваний глаз, в том числе глаукомы [4, 6]. Генетические факторы подтверждают эту теорию. За последнее десятилетие было идентифицировано около 40 полиморфизмов в генах, белковые продукты которых связаны с риском развития патологии.

Патогенез ПОУГ связывают с влиянием оксида азота (NO). В норме его действие связано с вазодилатирующим эффектом, улучшением кровотока, перфузии зрительного нерва и усилением оттока внутриглазной жидкости, с другой стороны – его участием в регуляции окислительного стресса и цитотоксического влияния свободных радикалов на ганглиозные клетки сетчатки. Поскольку NO продуцируется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), можно предположить, что eNOS участвует в патогенезе нейродегенеративных изменений при ПОУГ [8, 12, 19, 20]. В последние годы активно изучаются полиморфные варианты гена eNOS, по многим данным литературы найдены взаимосвязи между полиморфизмами этого гена и возникновением заболеваний глаз, в том числе глаукомы [3, 13].

Несмотря на большое количество исследований в области окислительного стресса и врожденного иммунитета, некоторые вопросы остаются без ответа. По этой причине **целью настоящего исследования** было изучение ассоциации полиморфных маркеров гена *eNOS* с риском развития первичной открытоугольной глаукомы у жителей Пермского края.

## Материалы и методы

Для исследования ассоциации полиморфных маркеров в генах были изучены данные 188 пациентов в возрасте от 39 до 89 лет. Из них основную группу составили 90 человек, у которых была диагностирована первичная открытоугольная глаукома. При этом у 80 человек этой группы была

диагностирована катаракта различной степени зрелости; сопутствующее заболевание (гипертоническая болезнь) было у 67 человек. Группу сравнения составили 98 человек, у которых была диагностирована возрастная катаракта различной степени зрелости и отсутствовали признаки глаукомы, при этом гипертоническая болезнь в качестве сопутствующей патологии была у 54 человек. Все пациенты были жителями Пермского края и проходили лечение в Центре микрохирургии глаза Пермской краевой клинической больницы по поводу катаракты или глаукомы. Всем больным при поступлении в стационар разъяснялась суть проводимого исследования, ими подписывалось добровольное согласие на участие в нем. В качестве материала использовалась периферическая кровь, из которой набором К-СОРБ, фирмы «Синтол» (Россия) по протоколу была выделена ДНК, потом проводили полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием наборов для определения полиморфных маркеров *T786C*, *C774T*, *Glu 298 Asp* в гене *eNOS* фирмы «Синтол» (Россия).

Для описания количественных переменных использовали среднее со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ) и медиану с межквартильным размахом —  $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$ . Сравнение групп по возрасту проводилось с помощью  $\chi^2$ -критерия Манна–Уитни, сравнение групп по частоте гендерного распределения, а также по частоте встречаемости аллелей проводилось с помощью критерия хи-квадрат.

Распределение аллелей и генотипов по группам описывалось с помощью процентных долей. Распределение долей генотипов проверялось с помощью критерия хи-квадрат.

Анализ взаимосвязи генотипов и наличия глаукомы у пациентов проводили с помощью бинарной логистической регрессии. Результаты описаны с помощью отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала для ОШ (ДИ). ОШ равное единице показывает равенство сравниваемых шансов. Если доверительный интервал ОШ включает единицу, то отсутствует статистически значимая связь между генотипом и наличием глаукомы у пациента. Для анализа совместного действия генотипов на наличие глаукомы использовался байесовский подход к построению логистической регрессии.

При оценке результатов статистически значимыми считали результаты при значениях  $p < 0,05$ . Анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием компьютерной программы для статистической обработки данных — статистического пакета для социальных наук SPSS (Statistical Package for the Social Science).

## Результаты

Средний возраст пациентов основной группы составил  $71 \pm 7$  лет (медиана 70 лет, 66–73 года), из них 50% — пациенты женского пола и 50% — мужского. Средний возраст в группе сравнения составил  $69 \pm 9$  лет (медиана 69 лет, 64–75 лет), из них 58% — пациенты женского пола и 42% — мужского. Статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения по возрасту и по соотношению мужского и женского пола выявлены не были ( $p = 0,36$  и  $p = 0,42$  соответственно).

Для пациентов обеих групп проводилось генотипирование полиморфизмов *Glu298Asp*, *C774T*, *T786C* по гену *eNOS*. Результаты анализа представлены в таблице 1.

При анализе частоты встречаемости аллелей гена *eNOS* по полиморфному локусу *T786C* в основной группе были выявлены процентные доли аллелей: 67,5% для аллеля Т и 32,5% для аллеля С. В группе сравнения эти процентные доли составили 43,31,3% для аллеля Т и 31,5% для аллеля С. У пациентов с глаукомой наблюдалось достоверное снижение встречаемости аллеля С по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,013$ ), по частоте встречаемости аллеля Т статистически значимых отличий не выявлено ( $p > 0,05$ ). На рисунке 1 представлено распределение долей аллелей для основной группы и для группы сравнения.

При исследовании распределения генотипов по полиморфному локусу *T786C* гена *eNOS* в основной группе доля гомозигот по аллелю Т составила 57,9%, доля гомозигот по аллелю С составила 11,4% и доля гетерозигот составила 30,7%. Распределение генотипов для группы сравнения составило 38,5% для ТТ, 16,7% для ТС и 44,8% для СС. Соответствие равновесию Харди–Вайнберга также не было нарушено. В группе пациентов с ПОУГ установлено достоверное повышение частоты встречаемости гомозиготного генотипа ТТ по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,039$ ). При этом шанс развития ПОУГ в 2,12 раза выше по сравнению с контрольной группой (95% ДИ: 1,18–3,81), различия были статистически значимыми. Кроме того, у пациентов с ПОУГ выявлена тенденция к снижению встречаемости генотипов ТС и СС гена *eNOS* (*T786C*) по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,05$ ). На рисунке 2 представлено распределение генотипов для основной группы и для группы сравнения.

При анализе распределения аллелей по полиморфному локусу *C774T* гена *eNOS* в основной группе были выявлены процентные доли аллелей: 66,1% для аллеля Т и 33,9% для аллеля С. В группе сравнения эти процентные доли составили: 65% для аллеля Т и 35% для аллеля С. По ча-



ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПО ПОЛИМОРФНЫМ ЛОКУСАМ ГЕНА eNOS

TABLE 1. DISTRIBUTION OF FREQUENCIES OF GENOTYPES AND ALLELES BY POLYMORPHISM OF THE eNOS GENE

Полиморфизм Polymorphism	Генотип/ аллель Genotype/ allele	Группы Group		
		Пациенты с ПОУГ Patients with POAG	Группа сравнения Control group	
<b>T786C</b>	ТТ	0,58	0,38	$\chi^2 = 6,478$ $p = 0,039$
	СС	0,11	0,17	$\chi^2 = 1,130$ $p = 0,301$
	ТС	0,31	0,45	$\chi^2 = 3,464$ $p = 0,071$
	Т	0,68	0,58	$\chi^2 = 1,130$ $p = 0,301$
	С	0,32	0,42	$\chi^2 = 6,471$ $p = 0,013$
<b>C774T</b>	ТТ	0,08	0,08	$\chi^2 = 0,392$ $p = 0,838$
	СС	0,53	0,49	
	ТС	0,39	0,43	
	Т	0,48	0,65	$\chi^2 = 0,644$ $p = 0,456$
	С	0,52	0,35	
<b>Glu298Asp</b>	ТТ	0,48	0,47	$\chi^2 = 0,008$ $p = 0,967$
	СС	0,12	0,13	
	ТС	0,4	0,4	
	Т	0,63	0,63	$\chi^2 = 0,04$ $p = 1$
	С	0,37	0,37	

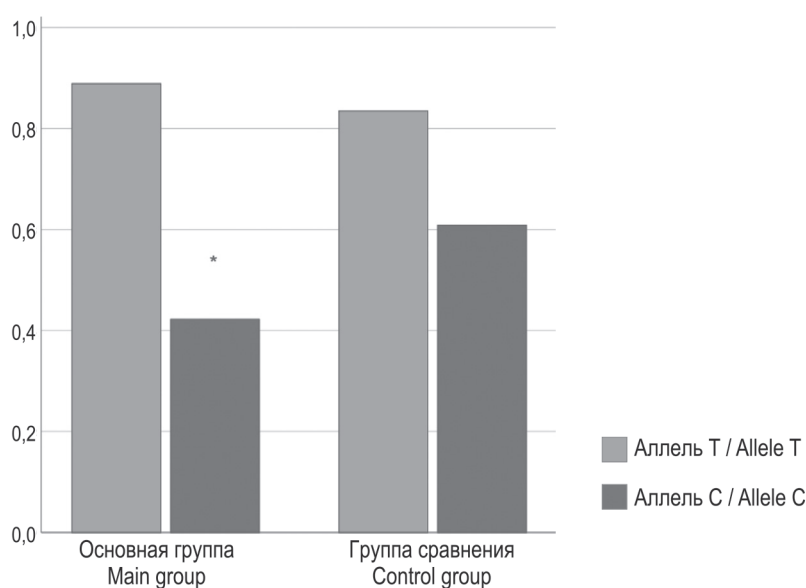


Рисунок 1. Распределение долей аллелей полиморфизма T786C в группах

Figure 1. Distribution of allele shares T786C polymorphism in groups

стоте встречаемости аллелей основная группа и группа сравнения статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ). На рисунке 3 представлено распределение долей аллелей для основной группы и для группы сравнения.

При анализе распределения генотипов по полиморфному локусу *C774T* гена *eNOS* у пациентов с ПОУГ выявлено снижение встречаемости генотипа *ТС*, по генотипам *СС* и *ТТ* различий не было. Полученные данные по распределению частот генотипов и аллелей оказались статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ). На рисунке 4 представлено соотношение пациентов в основной группе и группе сравнения для каждого генотипа *C774T* гена *eNOS*.

В ходе анализа полиморфного варианта *Glu298Asp* также было выявлено отсутствие ста-

стистически значимых различий между основной группой и группой сравнения по частотам встречаемости аллелей ( $p > 0,05$ ). И в основной группе, и в группе сравнения частота встречаемости аллеля *С* составила 32%, а аллеля *Т* составила 68%. Распределение аллелей по группам представлено на рисунке 5.

При анализе частот генотипов было выявлено одинаковое распределение аллелей в обеих группах: для генотипа *ТТ* – 48%, для генотипа *СТ* – 39%, для генотипа *СС* – 13%.

В ходе сравнения генотипов для полиморфизма *Glu298Asp* гена *eNOS* были определены отношения шансов наличия глаукомы и соответствующие *p*-значения.

По данной выборке шансы наличия глаукомы для генотипов полиморфизма *Glu298Asp* стати-

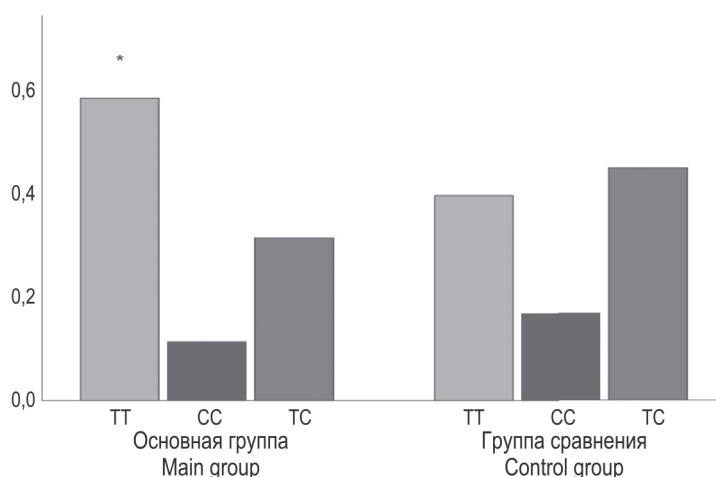


Рисунок 2. Ассоциация различных генотипов полиморфизма *T786C* с глаукомой

Figure 2. Association of different genotypes of *T786C* polymorphism with glaucoma

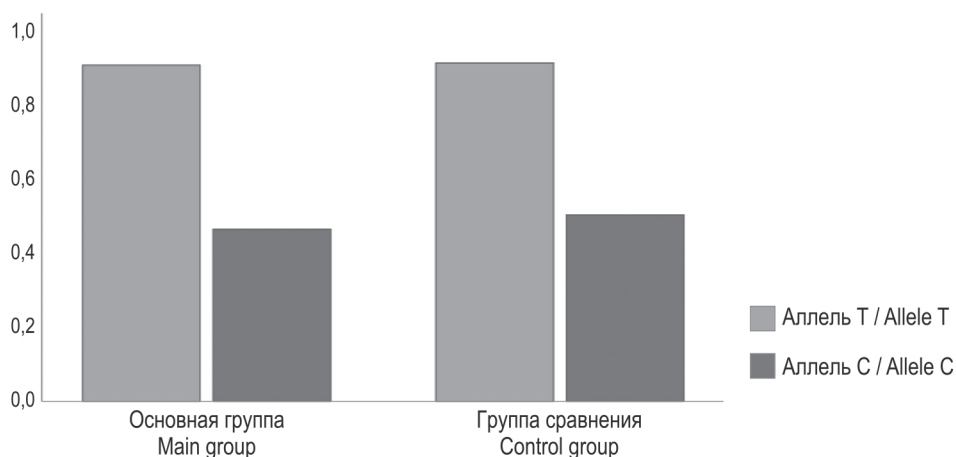


Рисунок 3. Распределение долей аллелей полиморфизма *C774T* в группах

Figure 3. Distribution of allele shares of *C774T* polymorphism in groups

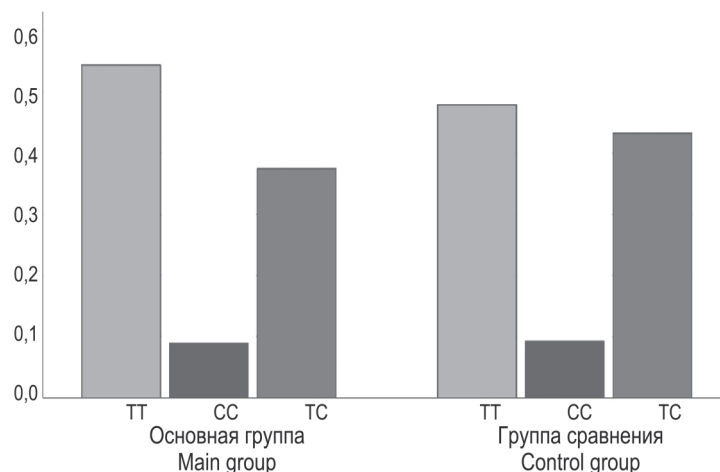


Рисунок 4. Ассоциация различных генотипов полиморфизма C774T с глаукомой

Figure 4. Association of various genotypes of C774T polymorphism with glaucoma

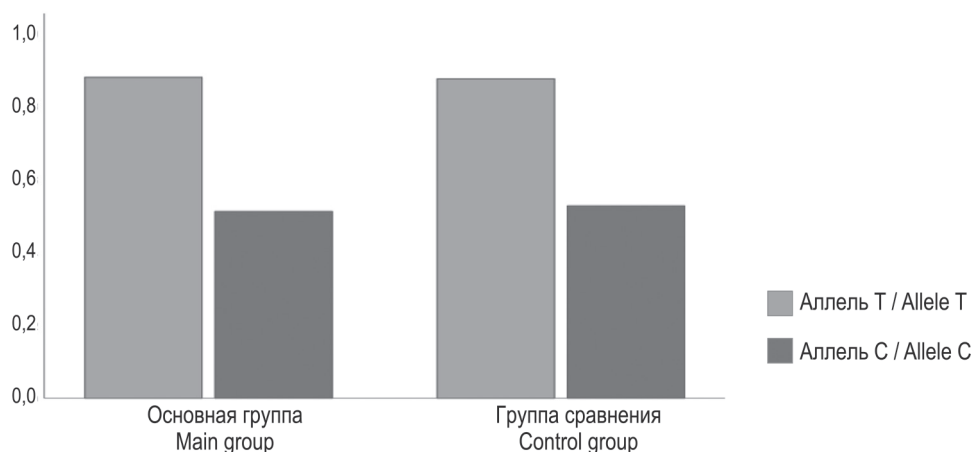


Рисунок 5. Распределение долей аллелей полиморфизма Glu298Asp в группах

Figure 5. Distribution of allele shares of Glu298Asp polymorphism in groups

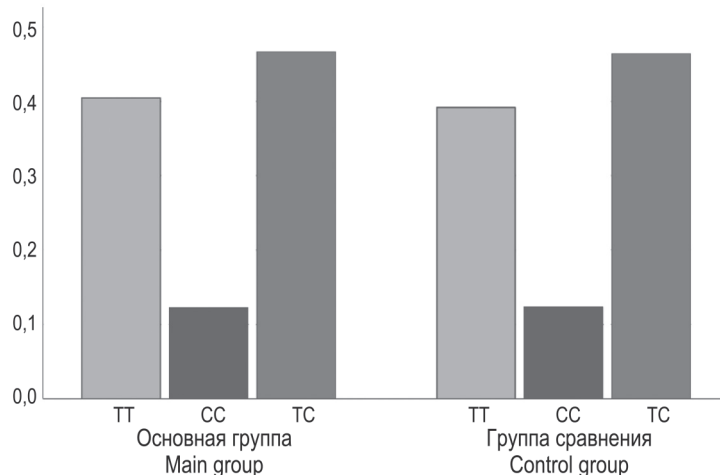


Рисунок 6. Ассоциация различных генотипов полиморфизма Glu298Asp с глаукомой

Figure 6. Association of various genotypes of Glu298Asp polymorphism with glaucoma

стически значимо не различались. При анализе распределения генотипов по полиморфному локусу *Glu298Asp* гена *eNOS* у пациентов с ПОУГ выявлено снижение встречаемости всех генотипов по сравнению с обследованными контрольной группы. Однако полученные данные по распределению частот генотипов и аллелей оказались статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ). На рисунке 6 представлено соотношение пациентов с глаукомой и без нее для каждого генотипа.

## Обсуждение

По литературным данным известно, что эндотелиальная NO-синтаза участвует в патогенезе нейродегенеративных изменений при ПОУГ. В проведенном исследовании показано, что в группе пациентов с открытоугольной глаукомой генотип ТТ (по полиморфному локусу *T786C* гена *eNOS*) ассоциирован с риском развития глаукомы, в то время как аллель С (*T786C* гена *eNOS*)

играет протективную роль. Кроме того, выявлено совместное влияние генотипов ТТ по полиморфному локусу *T786C* гена *eNOS* и ТС по полиморфному локусу *Glu298Asp* гена *eNOS* на развитие первичной открытоугольной глаукомы у исследуемых больных. Гипертоническая болезнь усиливала негативное влияние повышенного внутриглазного давления на глаукомную оптическую нейропатию.

## Заключение

По результатам проведенного исследования было показано, что прогностическими маркерами являются генотип ТТ по полиморфному локусу *T786C* гена *eNOS*, повышающий вероятность развития первичной открытоугольной глаукомы у жителей Пермского края, и аллель С (*T786C* гена *eNOS*), играя, наоборот, протективную роль при этом заболевании.

## Список литературы / References

1. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н., Титаренко А.И. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения // Региональное кровообращение и микроциркуляция, 2016. Т. 15, № 4. С. 60. [Astakhov Yu.S., Tultseva S.N., Titarenko A.I. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of vascular diseases of the visual organ. *Regionalnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*, 2016, Vol. 15, no. 4, p. 60. (In Russ.)]
2. Курешева Н.И., Царегородцева М.А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН, 2011. С. 58-63. [Kuryshcheva N.I., Tsaregorodtseva M.A. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of glaucoma. *Glaukoma. Zhurnal NII GB RAMN = Glaucoma. Journal of the Research Institute of GB RAMS*, 2011, pp. 58-63. (In Russ.)]
3. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Гаврилова Т.В., Усова В.В., Лобанова Н.Л. Изменения функции иммунной системы и их коррекция миелопептидами при проникающем ранении глаза // Российский иммунологический журнал, 2010. Т. 4 (13), № 3. С. 225-223. [Chereshnev V.A., Shilov Yu.I., Chereshneva M.V., Gavrilova T.V., Usova V.V., Lobanova N.L. Changes in the function of the immune system and their correction with myelopeptides in penetrating eye injury. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2010, Vol. 4 (13), no. 3, pp. 225-223. (In Russ.)]
4. Ayub H., Khan M.I., Micheal S., Akhtar F., Ajmal M., Shafique S., Benish Ali S.H., Hollander A.I., Ahmed A., Qamar R.I. Association of eNOS and HSP70 gene polymorphisms with glaucoma in Pakistani cohorts. *Mol. Vis.*, 2010, Vol. 16, pp. 18-25.
5. Chaiwang N., Poyomtip T. The association of toll-like receptor 4 gene polymorphisms with primary open angle glaucoma susceptibility: a meta-analysis. *Biosci. Rep.*, 2019, Vol. 39, no. 4, BSR20190029. doi: 10.1042/BSR20190029.
6. Charles M.M. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J. Optim.*, 2018, Vol. 11, no. 1, pp. 3-9.
7. Evangelho K.T., Mogilevskaya M.H., Losada-Barragan M.T., Vargas-Sanchez J.K. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int. Ophthalmol.*, 2019, Vol. 39, no. 1, pp. 259-271.
8. Iglesias A.I., Springelkamp H., Ramdas W.D., Klaver C.C.W., Willemsen R., van Duijn C.M. Genes, pathways, and animal models in primary open-angle glaucoma. *Eye*, 2015, Vol. 29, pp. 1285-1298.
9. Jeoung J.W., Kim D.M., Oh S., Lee J.S., Park S.S., Kim J.Y. The relation between endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and normal tension glaucoma. *J. Glaucoma* 2017, Vol. 26, no. 11, pp. 1030-1035.



10. Khaled A.A., Kondkar A.A., Kakarla V.C. An updated review on the genetics of primary open angle glaucoma. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, Vol. 16, no. 12, pp. 28886-28911.
11. Kosior-Jarecka E.N., Łukasik U.N., Wróbel-Dudzińska D.N., Kocki J.N., Bartosińska J.N., Witczak A.N., Chodorowska G.N., Mosiewicz J.N., Żarnowski T.N. Risk factors for normal and high-tension glaucoma in Poland in connection with polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene. *PLoS One*, 2016, Vol. 11, no. 1, e0147540. doi: 10.1371/journal.pone.0147540.
12. Mahabadi N.I., Foris L.A., Tripathy K. Open Angle glaucoma. StatPearls Publishing LLC, 2020.
13. Pandey R. Effect Of MET & MFR on primary open angle glaucoma in adult aged between 15-30 years. *Int. J. Adv. Res. Dev.*, 2017, Vol. 2, no. 1, pp. 14-17.
14. Reina-Torres E.N., Ieso M.N., Louis R.P., Overby D.R., Stamer W.D. The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2021, Vol. 83, 100922. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100922.
15. Rieck J. The Pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2013, Vol. 54, no. 3, pp. 2393-2409.
16. Silva T.M., Rocha A.V., Lacchini R.C., Marquesa C.R., Silva E.S., José-Santos E.T., Santosad F.R. Association of polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene with the risk of primary open angle glaucoma in a Brazilian population. *Gene*, 2012, Vol. 502, no. 2, pp. 142-146.
17. Soto I.N., Howel G.R. The complex role of neuroinflammation in glaucoma. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*, 2014, Vol. 4, no. 8, a017269. doi: 10.1101/cshperspect.a017269.
18. Tsai T.N., Grotegut P.N., Reinehr S.N., Joachim S.C. Role of heat shock proteins in glaucoma. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 20, 5160. doi: 10.3390/ijms20205160.
19. Tsai T., Reinehr S., Maliha A.M., Joachim S.C. Immune mediated degeneration and possible protection in glaucoma. *Front. Neurosci.*, 2019, Vol. 13, 931. doi: 10.3389/fnins.2019.00931.
20. Williams P.A., Armstrong N.M., Howell G.R. Neuroinflammation in glaucoma: a new opportunity. *Exp. Eye Res.*, 2017, Vol. 157, pp. 20-27.
21. Xiang Y., Dong Y., Li X., Tang X. Association of common variants in eNOS gene with primary open angle glaucoma: a meta-analysis. *J. Ophthalmol.*, Vol. 2016, 1348347. doi: 10.1155/2016/1348347.

---

**Авторы:**

**Гаврилова Т.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

**Кинкулькина А.Р.** — аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет); младший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Authors:**

**Gavrilova T.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Ophthalmology, E. Wagner State Medical University, Perm, Russian Federation

**Kinkulkina A.R.**, Postgraduate Student, Department of Microbiology, Virology and Immunology, F. Erismann Institute of Public Health, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Junior Research Associate, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Авагян А.С.** — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет); лаборант, лаборатория молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Свитич О.А.** — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, директор Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет); директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Avakyan A.S.**, Student, First Moscow State Medical University (Sechenov University); Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Svitich O.A.**, PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Director, F. Erismann Institute of Public Health, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Director, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 06.08.2021  
Принята к печати 13.02.2022

---

Received 06.08.2021  
Accepted 13.02.2022