

## **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» Министерства науки и высшего образования РФ, г. 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 им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Россия

<sup>5</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного образования» Министерства здравоохранения РФ, г. 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» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Белгород, Россия

<sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Курск, Россия

## **CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH COMBINED CARDIO- AND OPHTHALMOPATHOLOGY**

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.N. Fedorov National medical research center «MNTK Eye Microsurgery», Tambov, Russian Federation

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

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

<sup>d</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 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

**ЦИТОКИНЫ И КАРДИО- И ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЯ**

**CYTOKINES AND CARDIO- AND OPHTHALMOPATHOLOGY**

**10.15789/1563-0625-CPO-2639**

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

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

**<sup>i</sup>Southwest State University, Kursk, Russian Federation**

**Резюме.** Сочетанная кардиологическая и офтальмологическая патология имеет высокую распространённость 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 диагностики ишемической болезни сердца выполнялись электрокардиографические, эхокардиографические, рентгенографические, энзимные исследования. Определение цитокинов в плазме крови проводилось на аппарате «Beckton Dickinson FACS Canto 2 (USA)» с помощью специального набора CBA (BD Biosciences, USA). 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±0,5 пг/мл соответственно у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вместе с тем существенно снизился уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 до 2,2±0,2 пг/мл и 6,4±0,4 пг/мл против 4,8±0,3 пг/мл и 11,9±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 ИЛ-6 и ИЛ-17, с величинами относительного риска в нескорректированной модели 2,87 и 2,71 соответственно ( $p < 0,001$ ). Однако в скорректированной модели ассоциация ИЛ-6 с сочетанной ишемической болезнью сердца с глаукомой повысилась до 2,92 (ДИ 2,80-3,27,  $p = 0,004$ ), а ИЛ-17 уменьшилось до 2,64 (ДИ 2,51-2,85,  $p = 0,003$ ). Установлена также достоверная ассоциация ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-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 крови, ишемическая болезнь сердца, глаукома, сочетанная кардиопатология, сочетанная офтальмопатология, логистическая регрессия

**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 ophthalmopathy. 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 «Beckton 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 ophthalmopathy 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 ophthalmopathy 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 with glaucoma.

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

1 **Введение**

2 Многие офтальмологические заболевания, в том числе глаукома,  
3 являются возрастассоциированной патологией и развиваются  
4 преимущественно в пожилом и старческом возрасте. Именно в данных  
5 возрастных группах глаукома считается лидирующей нозологией,  
6 приводящей к снижению остроты зрения и часто к слепоте. В настоящее  
7 время, по оценкам различных исследователей, в мире насчитывается от 60 до  
8 70 миллионов больных глаукомой [11, 13].

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

16 Интегрирующим звеном ИБС и глаукомы считаются иммунологические  
17 нарушения в цитокиновом профиле [9]. Однако изменения цитокинов в крови  
18 изучаются, как правило, отдельно среди пациентов с ИБС и среди пациентов  
19 с глаукомой. Показано увеличение ряда цитокинов – IL-1 $\beta$  и IL-10 [6], IL-5, IL-  
20 6, IL-6R, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  [9], IL-25 и IL-27 [18, 19] в качестве факторов риска  
21 ИБС. Сообщается также об участии интерлейкинов крови в патогенезе  
22 глаукомы [3, 4]. Однако такое отдельное изучение цитокинов у пациентов с  
23 ИБС и глаукомой не позволяет на уровне целостного организма установить их  
24 значение в формировании сочетанной офтальмо- и кардиопатологии,  
25 увеличение которой интенсивно происходит в последние годы.

26 Цель исследования – изучение цитокинового профиля у пациентов с  
27 сочетанной кардио- и офтальмопатологией.

28

29 **Материалы и методы**



30 Настоящее исследование проведено в клинических условиях  
31 Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н.  
32 Фёдорова» среди 49 пациентов в возрасте 60-74 лет с ИБС и 58 пациентов в  
33 возрасте 60-74 лет с сочетанной ИБС с глаукомой. Диагностика первичной  
34 глаукомы осуществлялась в соответствии с критериями и рекомендациями  
35 «Национального руководства по глаукоме» [1]. Диагноз ИБС устанавливался  
36 на основании комплексного обследования пациентов, включающего  
37 эхокардиографию, электрокардиографию, тест 6-ти минутной ходьбы,  
38 рентгенографию органов грудной клетки с верификацией признаков венозного  
39 застоя в лёгких. Критериями определения ИБС выступали также  
40 подтверждённый диагноз инфаркта миокарда на основе стандартных  
41 электрокардиографических и энзимных показателей, случаи острого  
42 коронарного синдрома или стабильной стенокардии.

43 Содержание циткинов определяли в плазме крови, взятой в утренние  
44 часы, посредством проточной цитометрии на аппарате «Beckton Dickinson  
45 FACS Canto 2 (USA)» с помощью специального набора CBA (BD Biosciences,  
46 USA).

47 Исследование выполнялось с соблюдением этических норм и принципов  
48 в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики – «Good  
49 Clinical Practice».

50 При статистической обработке с применением программы «Statistica  
51 10.0» определялись средние величины и их ошибки. Для выявления  
52 ассоциации рассматриваемых цитокинов у пациентов с сочетанной ИБС с  
53 глаукомой проведен логистический регрессионный анализ с разработкой  
54 нескорректированной и скорректированной по полу и возрасту модели.  
55 Достоверность различий определялась по критерию  $X^2$ , которая считалась  
56 значимым при  $p < 0,05$ .

## 57 **Результаты**

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

70

71           **ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ СИСТЕМНЫХ ЦИТОКИНОВ У**  
72 **ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**  
73 **СЕРДЦА С ГЛАУКОМОЙ (M $\pm$ m, пг/мл)**

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

83           Сочетанная ИБС с глаукомой сопровождается среди провоспалительных  
84 цитокинов максимальным подъёмом в плазме крови IL-6 и IL-17, содержание  
85 которых превышало таковые параметры пациентов с монокардиопатологией в  
86 3,77 раза и 2,56 раза.

87 Противовоспалительные цитокины, рассматриваемые в настоящем  
88 исследовании - IL-4 и IL-10, в отличие от провоспалительных цитокинов  
89 статистически значимо снизились в крови пациентов с ИБС, сочетанной с  
90 глаукомой. Содержание IL-4 и IL-10 в крови пациентов с ИБС соответственно  
91 оказались выше.

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

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

106

## 107 **ТАБЛИЦА 2. АССОЦИАЦИЯ СИСТЕМНЫХ ЦИТОКИНОВ С** 108 **СОЧЕТАННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С** 109 **ГЛАУКОМОЙ**

110 Более тесная ассоциация среди изученных цитокинов с сочетанной ИБС  
111 и глаукомой установлена для TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  как в нескорректированной, так и  
112 в скорректированной модели с поправкой на возраст и пол. Увеличение  
113 данных цитокинов в плазме крови повышает риск сочетанной ИБС с  
114 глаукомой более чем в 2 раза. При этом в скорректированной модели при  
115 сохранении статистической значимости средних величин относительного

116 риска и доверительных интервалов влияние IFN- $\gamma$  возросло, а TNF- $\alpha$  –  
117 снизилось.

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

126 Вместе с тем среди рассматриваемых провоспалительных цитокинов не  
127 установлено достоверной ассоциации сочетанной ИБС с глаукомой с IL-1 $\alpha$ , IL-  
128 1 $\beta$  и IL-18. Отсутствие ассоциации не наблюдалось как в  
129 нескорректированной, так и скорректированной модели.

130 Согласно величин относительного риска и доверительных интервалов с  
131 сочетанной ИБС с глаукомой тесно связаны противовоспалительные  
132 цитокины - IL-4 и IL-10. Значимое влияние наблюдалось для обоих цитокинов  
133 в нескорректированной модели и сохранилось с небольшими колебаниями в  
134 скорректированной по возрасту и полу модели.

135

136

### 137 **Обсуждение**

138 Настоящее исследование продемонстрировало новые и достоверные  
139 ассоциации ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с  
140 риском сочетанной ИБС с глаукомой. Особенно высокой для данной  
141 сочетанной патологии оказалась связь с IL-6 и IL-17 как в  
142 нескорректированной, так и скорректированной модели. Содержание в крови  
143 этих цитокинов у пациентов с сочетанной ИБС и глаукомой было существенно  
144 выше по сравнению с пациентами аналогичного возраста только с ИБС

145 (p<0,001). Среди пациентов с ИБС, сочетанной с артериальной гипертензией,  
146 установлено увеличение уровня ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-23, которое авторы [17]  
147 связывают либо с повышенными значениями артериального давления, либо с  
148 повреждением органов-мишеней. Более того отмечается, что некоторые  
149 цитокины (в частности ИЛ-6), по-видимому определяют гипертензивный ответ,  
150 независимо от величин артериального давления.

151 Повышенные уровни ИЛ-6, по мнению многих исследователей [8, 9, 10,  
152 16], повышают риск развития ИБС. Так, при названной монокардиопатологии  
153 без глаукомы выявлено увеличение содержания в плазме крови ИЛ-6 почти в 2  
154 раза по сравнению со здоровыми людьми, а величина относительного риска  
155 для этого цитокина составляла 2,53 (p<0,001) [9]. Однако в указанной работе,  
156 как и в других, изучена ассоциация ИЛ-6 и других системных цитокинов с ИБС  
157 без сочетания с глаукомой, имеющих, как известно общие патогенетические  
158 механизмы [7].

159 Считается, что ИЛ-6 более, чем другой цитокин тесно связан с риском  
160 ИБС [16] и согласуется с результатами мета-анализа 17 проспективных  
161 исследований, в которых сообщалось об относительном риске ИЛ-6 для ИБС в  
162 1,61 (95% ДИ 1,42-1,83) [10]. В связи с этим высокие уровни ИЛ-6 могут  
163 служить ценным неинвазивным биомаркером пациентов с высоким риском  
164 ИБС [8].

165 Другим важным биомаркером ИБС без сочетания с глаукомой называется  
166 ИЛ-17 [20]. Нами же показана ассоциация увеличения ИЛ-17 в плазме крови с  
167 высоким риском развития сочетанной ИБС с глаукомой, что расширяет  
168 представления о роли провоспалительных цитокинов в формировании  
169 сочетанной кардиоофтальмопатологии. Изменения других  
170 провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-16, ИЛ-18) у  
171 пациентов с ИБС характеризуются неоднозначной реакцией [20], но  
172 достоверное повышение при ИБС установлено для ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-18, а  
173 роль ИЛ-16 в риске ИБС требует дальнейшего изучения.

174 Показано также, что уровень IL-12 в крови при сочетанной ИБС с  
175 метаболическим синдромом коррелирует с IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-10 [8]. В нашем  
176 исследовании для пациентов с сочетанной ИБС с глаукомой доказана  
177 значимая ассоциация TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Вместе с тем не установлено связи уровня  
178 TNF- $\alpha$  в крови с риском ИБС, хотя для IFN- $\gamma$  он составлял 1,46 (ДИ 1,09-1,95)  
179 [9]. Более же высокие уровни IL-10 у пациентов с сочетанной ИБС и  
180 метаболическим синдромом связаны с низкой частотой тяжёлой ИБС, что  
181 свидетельствует о защитном эффекте IL-10 [8]. Нами же установлено более  
182 высокое содержание IL-10, как и другого противовоспалительного цитокина –  
183 IL-4 у пациентов с ИБС, чем у пациентов с сочетанной ИБС и глаукомой. При  
184 сочетании ИБС с артериальной гипертензией диагностировано увеличение IL-  
185 10 до  $49,7 \pm 2,8$  пг/мл против  $10,2 \pm 3,0$  пг/мл в группе соматических здоровых  
186 лиц зрелого возраста [6]. Сообщается также о важной роли в возникновении и  
187 развитии ИБС IL-27 [18], IL-23, IL-35 [17], IL-34 [14], но сочетание ИБС с  
188 глаукомой не рассматривается, что определяет значимость настоящего  
189 исследования.

190

### 191 **Заключение**

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

## ТАБЛИЦЫ

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

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

Наименование цитокина Name of cytokine	Пациенты с ишемической болезнью сердца и глаукомой Patients with coronary heart disease and glaucoma	Пациенты с ишемической болезнью сердца Patients with coronary heart disease	Величина X <sup>2</sup> и p Value X <sup>2</sup> и p
IL-1α	31,8±1,3	27,6±1,2	X <sup>2</sup> =1,08 p>0,05
IL-1β	85,4±2,2	63,5±1,9	X <sup>2</sup> =4,27 P<0,001
IL-4	2,2±0,2	4,8±0,3	X <sup>2</sup> =5,19 P<0,01
IL-5	12,3±0,6	8,4±0,4	X <sup>2</sup> =7,84 P<0,01
IL-6	23,8±1,1	6,3±0,3	X <sup>2</sup> =13,28 P<0,001
IL-10	6,4±0,4	11,9±0,6	X <sup>2</sup> =9,14 P<0,001
IL-12	14,6±0,8	9,5±0,4	X <sup>2</sup> =6,29 P<0,01
IL-17	20,2±1,7	7,9±0,5	X <sup>2</sup> =18,25 P<0,001
IL-18	80,4±2,6	82,7±2,1	X <sup>2</sup> =0,63 p>0,05
IFN-γ	51,7±2,3	24,3±1,8	X <sup>2</sup> =21,43 P<0,001
TNF-α	102,5±3,1	54,6±2,7	X <sup>2</sup> =19,84 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 цитокина Name of cytokine	Нескорректированная модель Uncorrected model			Скорректированная Модель Adjusted model		
	ОР OR	95% ДИ 95% CI	P	ОР OR	95% ДИ 95% CI	P
IL-1 $\alpha$	0,62	0,38-0,74	0,431	0,59	0,48-,071	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



**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ****Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Аксёнов В.В.** – заведующий лабораториями кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Курск, Россия  
E-mail [vitalaxen@mail.ru](mailto:vitalaxen@mail.ru), 305040, Курская область, г. Курск, ул. 50 лет Октября, д.94

**Aksenov V.V.**, Head of Laboratories of the Department of Biomedical Engineering Southwest State University, Kursk, Russian Federation, 305040, Kursk, 50 years October str., 94. E-mail [vitalaxen@mail.ru](mailto:vitalaxen@mail.ru),

**Блок 2. Информация об авторах**

**Фабрикантов О.Л.** – д.м.н., профессор, директор Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Тамбов, Россия  
**Fabrikantov O.L.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, S.N. Fedorov National medical research center «MNTK Eye Microsurgery», Tambov, Russian Federation

**Шурыгин С.Н.** – д.м.н., заведующий кафедрой геронтологии, физической и реабилитационной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Москва, Россия  
**Shurygin S.N.**, PhD, MD (Medicine), Head of the Department of Gerontology, Physical and Rehabilitation Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Липатова Т.Е.** – д.м.н., доцент, заведующий 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

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

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

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

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

**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

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

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

**Шавкута Г.В.** – д.м.н., профессор, заведующий 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

**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

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

**Golikov A.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

**Якунченко Т.И.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Белгород, Россия

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

**Аксёнов В.В.** – заведующий лабораториями кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Курск, Россия

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

### **Блок 3. Метаданные статьи**

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ КАРДИО- И ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЕЙ

CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH COMBINED CARDIO- AND OPHTHALMOPATHOLOGY

#### **Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ЦИТОКИНЫ И КАРДИО- И ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЯ

CYTOKINES AND CARDIO- AND OPHTHALMOPATHOLOGY

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

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

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 11, количество таблиц – 2, количество рисунков – 0.

11.01.2023.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Егоров Е.А., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384с.	Egorov E.A., Erichev V.P. National guide to glaucoma. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 384p.	<a href="https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970454923.html">https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970454923.html</a>
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., Kovelonova I.V. Prediction of the probability of development and progression of primary open-angle glaucoma by regression modeling. <i>Vestnik oftal'mologii = Bulletin of Ophthalmology</i> , 2018, Vol. 134, no. 3, pp. 35-41.	<a href="https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2018/3/10042465X2018031035">https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2018/3/10042465X2018031035</a> doi: 10.17116/oftalma2018134335
3	Маркелова Е.В., Хохлова А.С., Кириенко А.В., Филина Н.В.,	Markelova E.V., Khokhlova A.S., Kirienko A.V., Filina N.V., Serebryanaya N.B.	<a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=26280632">https://elibrary.ru/item.asp?id=26280632</a> doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-10

	Серебрянная Н.Б. Особенности иммунопатогенеза и дополнительные дифференциальные маркеры первичной открытоугольной и первичной закрытоугольной глаукомы // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке, 2016. Т. 18, № 2. С. 613-621.	Features of immunopathogenesis and additional differential markers of primary open-angle and primary closed-angle glaucoma. <i>Zhurnal nauchnyh statej zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = Journal of scientific articles health and education in the XXI century</i> , 2016, Vol. 18, no. 2, pp. 613-621.	
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. <i>Nacional'nyj zhurnal glaucoma = National Journal of Glaucoma</i> , 2016, Vol. 15, no. 1, pp. 3-12.	<a href="https://www.glaucomajournal.ru/jour/article/view/90?locale=ru_RU">https://www.glaucomajournal.ru/jour/article/view/90?locale=ru_RU</a> doi 10.1097/00004647-199605000-00004

5	<p>Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В., Гурко Т.С., Яблоков М.М., Москалева Е.О., Москалев А.А. Аллоstaticическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией // Научные результаты биомедицинских исследований, 2021. Т. 7, № 3. С. 451-460.</p>	<p>Fabrikantov O.L., Agarkov N.M., Lev I.V., Gurko T.S., Yablokov M.M., Moskaleva E.O., Moskalev A.A. Allostatic load as a method of objectification of age-related viability of patients with ophthalmopathy. <i>Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij = Research Results in Biomedicine, 2021, Vol. 7, no. 3, pp. 451-460.</i></p>	<p><a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47565161">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47565161</a> doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-10</p>
6	<p>Хараева З.Ф., Хоконова Т.М., Ксанаев И.И., Хамизова М.М. Исследование показателей интерлейкина-1<math>\beta</math> и интерлейкина 10 у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 301.</p>	<p>Kharaeva Z.F., Khokonova T.M., Ksanaev I.I., Khamizova M.M. Study of interleukin-1<math>\beta</math> and interleukin 10 indices in patients with coronary heart disease and arterial hypertension. <i>Medicinskaya immunologiya = Medical Immunology, 2017, Vol. 19, no. 5, pp. 301.</i></p>	<p><a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29758338">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29758338</a></p>

7	Чухраёв 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. <i>Infekciya i immunitet = Infection and immunity</i> , 2020, Vol. 10, no. 4, pp. 755-761.	<a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44261945">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44261945</a> 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. <i>Clin Chim Acta</i> , 2019, no. 495, pp. 394-398.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075237/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075237/</a> doi: 10.1016/j.cca.2019.05.006
9	Clarke R., Valdes-Marquez E., Hill M., Gordon J, Farrali M., Hamsten A., Watkins H., Hopewell J.C. Plasma cytokines and risk of	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713486/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713486/</a> doi: 10.1136/openhrt-2018-000807



	coronary heart disease in the PROCARDIS study. <i>Open Heart</i> , 2018, Vol. 5, no. 1, pp. e000807.		
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. <i>PLoS Med.</i> , 2018, Vol. 5, no. 4, pp. e78.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18399716/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18399716/</a> doi: 10.1371/journal.pmed.0050078
11	Farrali J.A., Filla M.S., Peters D.M. Role of Fibronectin in Primary Open Angle Glaucoma. <i>Cells</i> , 2019, Vol. 8, no. 12, pp. 1518.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779192/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779192/</a> doi: 10.3390/cells8121518
12	Hosseini K., Mortazavi S.H., Sadeghian S., Ayati A., Nalini M., Aminorroaya A., Tavolinejad H., Salarifar	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607557/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607557/</a> doi: 10.1186/s12872-021-02293-y

	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). <i>BMC Cardiovasc Disord.</i> , 2021, Vol. 21, no. 1, pp. 477.		
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. <i>Ther Adv Ophthalmol.</i> , no. 12, pp. 2515841420964311.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150299/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150299/</a> 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. <i>Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.</i> , 2021, Vol. 46, no. 12, pp. 1409-1414.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35232912/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35232912/</a> doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200797

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. <i>Am J Hum Genet.</i> , 2022, Vol. 109, no. 12, pp. 2152-2162.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36347255/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36347255/</a> 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. <i>Circ Res.</i> , 2021, Vol. 128, no. 11, pp. 1728-1746.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33998272/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33998272/</a> doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
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? <i>Int J Hypertens.</i> , 2019, no. 2019, pp. 3159283.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31186952/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31186952/</a> doi: 10.1155/2019/3159283
18	Wang Y., Zhou C., Yu T., Zhao F. Correlation	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34956579/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34956579/</a>

	between Changes in Serum RBP4, hs-CRP, and IL-27 Levels and Rosuvastatin in the Treatment of Coronary Heart Disease. <i>J Healthc Eng., 2021, no. 2021, pp. 8476592.</i>		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. <i>Anatol J Cardiol., 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 151-159.</i>	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32120360/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32120360/</a> doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.24265
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. <i>Int J Cardiol., 2020, no. 319, pp. 99-104.</i>	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223966/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223966/</a> doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.053

**ЦИТОКИНЫ И КАРДИО- И ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЯ**  
**CYTOKINES AND CARDIO- AND OPHTHALMOPATHOLOGY**

**10.15789/1563-0625-CPO-2639**

**Medical Immunology (Russia)**

**ISSN 1563-0625 (Print)**  
**ISSN 2313-741X (Online)**