

Ассоциация промоторного полиморфизма гена *TNF-α* с первичной открытоугольной глаукомой

А.В. Шевченко¹, В.Ф. Прокофьев¹, В.И. Коненков¹, А.В. Еремина², А.Н. Трунов², В.В. Черных²

¹НИИКиЭЛ — филиал ИЦИГ СО РАН, Новосибирск, Россия

²Новосибирский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: глаукома — одна из ведущих причин слепоты во всем мире, диагностирование этого заболевания на его начальной стадии является довольно сложной задачей. Изучаются генетические факторы, предрасполагающие к развитию первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Одним из таких предикторов является фактор некроза опухоли альфа (*TNF-α*) — мультифункциональный провоспалительный цитокин, участвующий в патогенезе глаукомы. Существует гипотеза, что точечные замены в области регуляторного региона данного гена могут быть ассоциированы с риском развития ПОУГ.

Цель исследования: анализ полиморфизма трех позиций промоторного региона гена *TNF-α* и их комплексов у проживающих в Западной Сибири пациентов европейского происхождения, страдающих ПОУГ, и у здоровых добровольцев.

Материал и методы: в исследовании принял участие 401 пациент: 99 пациентов со II стадией ПОУГ и 302 пациента без ПОУГ (контрольная группа). Исследовали однонуклеотидный полиморфизм промоторного региона гена *TNF-α* (*rs361525*, *rs1800629*, *rs1800630*). Генотипирование осуществляли методом рестриктоного анализа продуктов амплификации.

Результаты исследования: частота минорного генотипа *TNF-308*AA* достоверно выше у пациентов с ПОУГ (отношение шансов 11,41, $p=0,0011$). Частота выявления генотипов двух других анализируемых позиций между группами значимо не различалась. Выявлено 3 комплексных генотипа, положительно ассоциированных с ПОУГ: *TNF-863*CC:TNF-308*AA*, *TNF-308*AA:TNF-238*GG* и *TNF-863*CC:TNF-308*AA:TNF-238*GG*. Нами не было выявлено единичных полиморфизмов и комплексов, негативно ассоциированных с данным заболеванием.

Заключение: минорный генотип *TNF-308*AA* является важным фактором риска развития ПОУГ. Два других анализируемых нами полиморфных варианта гена ассоциировались с ПОУГ в составе комплексных генотипов. Это подтверждает необходимость при анализе «случай — контроль» учитывать возможные полиморфные взаимодействия в регуляторной области гена.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, полиморфизм, ген *TNF-α*, промоторный регион гена, комплексные генотипы.

Для цитирования: Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И. и др. Ассоциация промоторного полиморфизма гена *TNF-α* с первичной открытоугольной глаукомой. Клиническая офтальмология. 2022;22(1):11–15. DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-11-15.

Association of *TNF-α* gene promoter polymorphism with primary open-angle glaucoma

A.V. Shevchenko¹, V.F. Prokof'ev¹, V.I. Konenkov¹, A.V. Eremina², A.N. Trunov², V.V. Chernykh²

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation

²Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background: glaucoma is one of the leading causes of blindness worldwide. Diagnosis of glaucoma at an early stage is challenging. Therefore, genetic factors predisposing to the development of primary open-angle glaucoma (POAG) are investigated. One of these predictors is tumor necrosis factor α (*TNF α*), a multifunctional proinflammatory cytokine involved in glaucoma pathogenesis. Point mutations in the regulatory region of the *TNF α* gene are hypothesized to be associated with POAG risk.

Aim: to analyze the polymorphism of three positions of *TNF α* gene promoters and their complexes in West Siberian Caucasians with POAG and healthy volunteers.

Patients and Methods: the study enrolled 401 individuals, i.e., 99 patients with POAG stage 2 and 302 individuals without POAG (randomized control group). All participants signed an informed consent form. Single nucleotide *TNF α* gene promoter polymorphism (*rs361525*, *rs1800629*, *rs1800630*) was analyzed. Genotyping was performed by restriction analysis of gene amplification products.

Results: the occurrence of minor genotype *TNF-308*AA* was significantly higher in POAG (odds ratio 11.41, $p=0.0011$). The occurrence of two other genotypes demonstrated no significant differences between groups. Three complex genotypes were positively associated with POAG (*TNF-863*CC:TNF-308*AA*, *TNF-308*AA:TNF-238*GG* and *TNF-863*CC:TNF-308*AA:TNF-238*GG*). We failed to identify any single nucleotide polymorphism or complexes negatively associated with POAG.

Conclusion: *minor genotype TNF-308*AA is an essential factor of POAG pathogenesis. Two other polymorphic gene variants were associated with POAG as a part of complex genotypes. These findings demonstrate that potential polymorphic associations should be considered in the case-control analysis.*

Keywords: *primary open-angle glaucoma, polymorphism, TNF α gene, gene promoter, complex genotypes.*

For citation: *Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Konenkov V.I. et al. Association of TNF- α gene promoter polymorphism with primary open-angle glaucoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2022;22(1):11–15 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-11-15.*

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома — одна из главных причин слепоты во всем мире, диагностирование этого заболевания на его начальной стадии является довольно сложной задачей. На долю первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) приходится около 90% всех случаев заболевания. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) рассматривают как основной фактор риска развития и прогрессирования ПОУГ [1, 2]. Однако данный параметр не позволяет в полной мере объяснить этиологию заболевания и проводить успешную раннюю диагностику, поэтому ведется поиск предикторов развития ПОУГ среди факторов, которые изменены у пациентов с данной патологией. Фактор некроза опухоли α (TNF- α) — один из таких предикторов, повышенный уровень которого выявляется в крови у пациентов с ПОУГ [3]. Ряд исследований [4, 5] убедительно свидетельствуют в пользу участия этого мультифункционального провоспалительного цитокина в этиологии глаукомы. Показано, что ишемические глиальные клетки при повышенном ВГД увеличивают продукцию TNF- α и способствуют апоптозу ганглиозных клеток сетчатки. Выявлено несколько функциональных полиморфизмов в промоторной области гена TNF- α , связанных с изменением уровня его транскрипции. Так, транзигция TNF- α (rs1800629) может изменять транскрипцию в 6–7 раз [6]. Предположительно точечные замены в области регуляторного региона гена могут быть ассоциированы с риском развития ПОУГ [7, 8]. Однако в различных популяционных группах выявленная ассоциированность носит неоднозначный характер.

Цель исследования: анализ полиморфизма 3 позиций промоторного региона гена TNF- α (rs361525, rs1800629, rs1800630) и их комплексов у проживающих в Западной Сибири пациентов европеоидного происхождения, страдающих ПОУГ, и у здоровых добровольцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включен 401 пациент. Основную группу составили 99 пациентов, которым в Новосибирском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России был выставлен диагноз «II стадия ПОУГ». Диагноз выставлялся на основании результатов клинико-офтальмологического обследования (проведение бинокулярной офтальмоскопии, сферопериметрии, эхоофтальмографии, оптической когерентной томографии, тонометрии и исследование остроты зрения). Основным критерием включения в контрольную группу (302 пациента) было отсутствие у обследованных лиц признаков и диагноза ПОУГ. Критериями исключения пациентов из исследования было наличие ряда офтальмологических заболеваний (воспалительные заболевания глаз, непролиферативная или пролиферативная диабетическая ретинопатия, любые, кроме ПОУГ, виды глаукомы, увеит, возрастная макулярная дистрофия сетчатки, кератоконус), а также аутоиммунных

и опухолевых процессов, сахарного диабета любого типа. Исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике Новосибирского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и локальным этическим комитетом НИИКиЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН.

Исследовали однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism) промоторного региона гена TNF- α -863 C>A, TNF- α -308 G>A, TNF- α -238 G>A. Генотипирование осуществляли методом рестриктного анализа продуктов амплификации (RFLP — restriction fragment length polymorphism). Участки промоторного региона генов амплифицировали с использованием пары специфических праймеров, затем продукты амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазами рестрикции («СибЭнзим», Новосибирск) (табл. 1). Электрофорез проводили в 2,5% агарозном геле.

При статистическом анализе результатов исследования использовали такие показатели, как частота встречаемости генотипов, отношение шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Расчет величины ОШ проводили по методу Вульфа — Холдейна. Уровень значимости (p) различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по двустороннему точному критерию Фишера для четырехпольных таблиц. Использовали пакет программ SPSS 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основную группу вошли 99 пациентов с диагнозом ПОУГ, из них 47 (47,5%) женщин и 52 (52,5%) мужчины, средний возраст пациентов составил $62,8 \pm 4,3$ года. В контрольную группу вошли 302 пациента — 207 (68,5%) женщин и 95 (31,5%) мужчин, средний возраст составил $53,5 \pm 5,1$ года.

Нами исследовался полиморфизм регуляторного региона гена TNF- α в 3 полиморфных позициях у пациентов с ПОУГ и у пациентов контрольной группы. Минорный генотип TNF- α -308*AA достоверно чаще встречался в основной группе (ОШ 11,41, $p=0,0011$). При этом встречаемость редкого генотипа у пациентов с ПОУГ более чем семикратно превышает частоту данного генотипа в контрольной группе. Частоты генотипов двух других анализируемых позиций между группами статистически значимо не различались (табл. 2). Было выявлено 3 комплексных генотипа промоторного региона гена, положительно ассоциированных с заболеванием TNF-863*CC:TNF-308*AA, TNF-308*AA:TNF-238*GG и TNF-863*CC:TNF-308*AA:TNF-238*GG (табл. 3). При этом величина ОШ развития ПОУГ в 2 из 3 комплексов значительно выше данной величины для генотипа TNFA-308*AA (ОШ 7,93, $p=0,0117$; ОШ 18,84, $p=0,0013$; ОШ 12,29, $p=0,0156$ соответственно). Стоит отметить, что нами не выявлено единичных полиморфизмов и комплексов, негативно ассоциированных с данной патологией.

Таблица 1. Структура используемых специфичных праймеров и эндонуклеаз рестрикции**Table 1.** Characteristics of specific primers and restriction endonucleases

Полиморфная позиция Polymorphic positions	Структура праймеров Primer sequence	Эндонуклеаза рестрикции Restriction endonuclease	Размер продуктов гидролиза, пн Product size, bp	
			Дикий тип / Wild type	Минорный тип / Minor type
<i>TNF-α-863</i> C>A rs1800630	5' GGCTCTGAGGAATGGGTAC 3' 5'CTACATGGCCCTGTCTCGTTACG 3'	<i>BstBAI</i>	125	102; 23
<i>TNF-α-308</i> G>A rs1800629	5' AGGCAATAGGTTTGGAGGGCCAT 3' 5'- ACACTCCCCATCCTCCCGGCT -3'	<i>Bsp19I</i>	97; 20	118
<i>TNF-α-238</i> G>A rs361525	5' AGAAGACCCCTCGGAACC 3' 5' ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG 3'	<i>Msp I</i>	132; 20	152

Таблица 2. Встречаемость генотипов генов *TNF* у пациентов с ПОУГ и контрольной группы**Table 2.** *TNF* genotype occurrence in patients with POAG vs. controls

Полиморфная позиция Polymorphic position	Генотип Genotype	Основная группа Main group	Контрольная группа Controls	ОШ (95% ДИ) Odds ratio (95% Confidence interval)	Р
TNF-863	CC	70 (70,71%)	221 (73,67%)	0,86 (0,52-1,43)	0,6024
TNF-863	CA	28 (28,28%)	76 (25,33%)	1,16 (0,70-1,93)	0,5980
TNF-863	AA	1 (1,01%)	3 (1,00%)	1,01 (0,10-9,82)	1,0000
TNF-308	GG	77 (77,78%)	241 (79,80%)	0,89 (0,51-1,54)	0,6697
TNF-308	GA	15 (15,15%)	59 (19,54%)	0,74 (0,40-1,37)	0,3727
TNF-308	AA	7 (7,07%)	2 (0,66%)	11,41 (2,33-55,90)	0,0011
TNF-238	GG	90 (90,91%)	265 (90,44%)	1,06 (0,48-2,32)	1,0000
TNF-238	GA	8 (8,08%)	27 (9,22%)	0,87 (0,38-1,97)	0,8402
TNF-238	AA	1 (1,01%)	1 (0,34%)	2,98 (0,18-48,09)	0,4418

Таблица 3. Комплексные генотипы гена *TNF*, положительно ассоциированные с ПОУГ**Table 3.** Complex *TNF* genotypes positively associated with POAG

Полиморфная позиция Polymorphic position	Генотип Genotype	Основная группа Main group	Контрольная группа Controls	ОШ (95% ДИ) Odds ratio (95% Confidence interval)	Р
TNF-863:TNF-308	CC-AA	5 (5,05%)	2 (0,67%)	7,93 (1,51-41,52)	0,0117
TNF-308:TNF-238	AA-GG	6 (6,06%)	1 (0,34%)	18,84 (2,24-158,50)	0,0013
TNF-863:TNF-308:TNF-238	CC-AA-GG	4 (4,04%)	1 (0,34%)	12,29 (1,36-111,35)	0,0156

ОБСУЖДЕНИЕ

Большое количество данных [9–11], полученных в результате клинических и экспериментальных исследований, убедительно свидетельствуют об участии иммунной системы в развитии глаукомы. При этом описываются одновременно как нейропротективная, так и нейродеструктивная роль иммунной системы. Опосредованный Т-клетками иммунный ответ первоначально может играть положительную роль, препятствуя нейродегенерации (как вариант: ограничивая зону нейрогенерации), однако в ряде случаев может запустить аутоиммунный нейродегенеративный процесс у пациентов с глаукомой. Подтверждением этого предположения является повышение уровня *TNF-α* в водянистой влаге глаза у пациентов с глаукомой, коррелирующее с отмиранием ганглиозных клеток сетчатки. В связи с этим интенсивно

исследуется полиморфизм регуляторного региона данного гена. Интерес вызван тем, что, несмотря на неоднозначность представленных в литературе данных, генетический полиморфизм может влиять на связывание факторов транскрипции, контролируя активность промотора и, как следствие, уровни мРНК и белка [12, 13]. Большинство исследователей [7, 8, 14] показана ассоциированность полиморфизма данного гена с развитием глаукомы, причем чаще выявляются *TNF-α-308*А* аллельного варианта гена и *TNF-α-308*АА* генотипа у пациентов с ПОУГ. В ряде метаанализов [13, 14] подтверждается как связь полиморфизма *TNF-α-308*А* с риском развития ПОУГ при повышенном ВГД, так и наличие более высоких уровней *TNF-α* у пациентов с данной патологией по сравнению с контрольной группой. Однако, как отмечают авторы, требуются дальнейшие исследования

для пациентов с нормотензивной глаукомой. Нами получены аналогичные результаты для пациентов, проживающих в Западной Сибири, свидетельствующие о положительной ассоциированности минорного генотипа с развитием ПОУГ. При этом встречаемость редкого генотипа у пациентов с глаукомой достигает 7%, в то время как в контрольной группе частота данного генотипа составляла менее 1%. Согласно данным, представленным в международной базе данных allelefrequencies.net [15], частота минорного генотипа в европеоидной популяции России составляет 0,9%. Подобное распределение получено и нами ранее при популяционном исследовании европеоидов Западной Сибири, в котором частота минорного аллеля составила 1,02% [16], что позволяет считать величину частоты распределения аллельного варианта *TNF-α-308*А* около 1% нормативной для европеоидной популяции жителей России.

Следует, однако, отметить, что в литературе представлены данные [17], свидетельствующие как об отсутствии связи полиморфизма в данной позиции с развитием заболевания, так и о наличии негативной ассоциированности данного генотипа с патологией [18]. На наш взгляд, противоречивые результаты могут быть связаны с такими факторами, как размер выборки исследованных лиц, этническая принадлежность обследованных лиц, с активностью других молекул, взаимодействующих с промоторной областью гена. Кроме того, патогенез ПОУГ сложен и генетически неоднороден, поэтому на результаты генетических исследований, несомненно, может влиять тип открытоугольной глаукомы. Связь двух других полиморфных позиций промоторного региона гена с ПОУГ нами не выявлена, что также согласуется с большинством представленных в международной литературе данных [19].

Более продуктивный подход к поиску ассоциированности с патологией — это проведение комплексного анализа нескольких полиморфных позиций промоторного региона гена, влияющих на его транскрипционную активность. Нами выявлено 3 комплекса, положительно ассоциированных с ПОУГ, причем в составе всех комплексов присутствует минорный генотип *TNF-308*АА*. Генотипы двух других анализируемых нами позиций, входящие в состав комплексов, — это генотипы дикого типа. Что интересно, величина отношения шансов развития заболевания в комплексах, содержащих полиморфную позицию *TNF-238 G>A*, выше, чем данная величина моногенотипа *TNF-308*АА*, хотя непосредственной связи *TNF-238 G>A* полиморфизма с ПОУГ в данном исследовании нами не установлено. В ряде сообщений [12, 20] продемонстрировано, что промотор гена *TNF* может быть метилирован и это оказывает влияние на его функцию. Показано, что в позициях *TNF-238* и *TNF-244* регуляторного региона расположены последние метилированные CpG-динуклеотиды перед обычно неметилированным промотором, и полиморфизм этих сайтов может влиять на границы метилирования промотора. Можно предположить, что aberrантное метилирование может играть роль в нарушении регуляции *TNF-α*, а эпигенетический контроль регуляции гена в данной позиции оказывает влияние на риск развития болезни. Однако на сегодняшний день этот аспект мало изучен и требует дальнейшего анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании проведен анализ полиморфизма 3 позиций промоторного региона гена *TNF-α* (rs361525, rs1800629, rs1800630) и их комплексов у па-

циентов с установленным диагнозом ПОУГ, проживающих в Западной Сибири, и у здоровых добровольцев. Нами была выявлена ассоциированность *TNF-308*АА* минорного генотипа с изучаемым заболеванием. Два других анализируемых нами полиморфных варианта гена не являются факторами риска развития этого сложного многофакторного заболевания, однако для них выявлена ассоциированность с ПОУГ в составе комплексных генотипов. В составе трех изучаемых комплексов присутствует минорный генотип. Все вышесказанное подтверждает необходимость при анализе «случай — контроль» учитывать возможные полиморфные взаимодействия в регуляторной области гена.

Литература/References

1. Куроедов А.В., Мовсисян А.Б., Егоров Е.А. и др. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской Федерации. Национальный журнал глаукома. 2021;20(1):3–15. DOI: 10.25700/NJG.2021.01.01. [Kuroyedov A.V., Movsisyan A.B., Egorov E.A. et al. The profile of patients with primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. National Journal glaucoma. 2021;20(1):3–15 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2021.01.01.]
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006;90(3):262–267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224.
3. Kondkar A.A., Sultan T., Almobarak F.A. et al. Association of increased levels of plasma tumor necrosis factor alpha with primary open-angle glaucoma. Clin Ophthalmol. 2018;12:701–706. DOI: 10.2147/OPTH.S162999.
4. Tezel G., Wax M.B. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. J Neurosci. 2000;20:8693–8700. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-23-08693.2000.
5. Nakazawa T., Nakazawa C., Matsubara A. et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. J Neurosci. 2006;26:12633–12641. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2801-06.2006.
6. Agarwal P., Oldenburg M.C., Czarneski J.E. et al. Comparison study for identifying promoter allelic polymorphism in interleukin 10 and tumor necrosis factor alpha genes. Diagn Mol Pathol. 2000;9:158–164. DOI: 10.1097/00019606-200009000-00006.
7. Hamid M.A., Moemen L., Labib H. et al. Risk of open angle glaucoma due to tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms. Electron Physician. 2016;8(2):1978–1983. DOI: 10.19082/1978.
8. Passana S., Goyal S., Bhat M.A. et al. Association of TNF-α gene alterations (c.-238G>A, c.-308G>A, c.-857C>T, c.-863C>A) with primary glaucoma in north Indian cohort. Gene. 2019;709(15):25–35. DOI: 10.1016/j.gene.2019.05.035.
9. Kamat S.S., Gregory M.S., Pasquale L.R. The Role of the Immune System in Glaucoma: Bridging the Divide Between Immune Mechanisms in Experimental Glaucoma and the Human Disease. Semin Ophthalmol. 2016;31(1–2):147–154. DOI: 10.3109/08820538.2015.1114858.
10. Wakefield D., Wildne G. Is glaucoma an autoimmune disease? Clin Translat Immunology. 2020;9(10):e1180. DOI: 10.1002/cti2.1180.
11. Sterling J.K., Adetunji M.O., Guttha S. et al. GLP-1 Receptor Agonist NLY01 Reduces Retinal Inflammation and Neuron Death Secondary to Ocular Hypertension. Cell Reports. 2020;33:108271. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108271.
12. Bayley J.P., Ottenhoff T., Verweij C. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? Genes Immun. 2004;5:315–329. DOI: 10.1038/sj.gene.6364055.
13. Mekinian A., Tamouza R., Pavy S. et al. Functional study of TNF-α promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis. Eur Cytokine Netw. 2011;22(2):88–102. DOI: 10.1684/ecn.2011.0285. PMID: 21768061.
14. Xin X., Gao L., Wu T., Sun F. Roles of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms, tumor necrosis factor alpha level in aqueous humor, and the risks of open angle glaucoma: a meta-analysis. Mol Vis. 2013;19:526–535. PMID: 23559847.
15. Allele, haplotype and genotype frequencies in Worldwide Populations. (Electronic resource.) URL: <http://www.allelefrequencies.net> (access date: 21.03.2021).
16. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNFα европеоидного населения Западной Сибири. Иммунология. 2010;31(4):176–181. [Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Konenkov V.I. Peculiarities of promoter region polymorphisms of IL1, IL4, IL5, IL6, IL10, and TNFα cytokine genes in a caucasoid population of Western Siberia. Immunol. 2010;31(4):176–181 (in Russ.).]
17. Lee Y.H., Song G.G. TNF-α-308 A/G and -238 A/G polymorphisms and susceptibility to glaucoma: a meta-analysis. Genet Mol Res. 2015;14(2):4966–4977. DOI: 10.4238/2015.May.11.30.
18. Tikunova E., Ovtcharova V., Reshetnikov E. et al. Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle glaucoma in the population of Central Russia. Int J Ophthalmol. 2017;10(10):1490–1494. DOI: 10.18240/ijo.2017.10.02.
19. Gazzar W.B., Baghdady S., Elmohamady M.N. et al. The -863 TNF-α Polymorphism and Primary Open Angle Glaucoma in Egyptians. Am J Biochemistry and Biotechnology. 2017;13(2):85–89. DOI: 10.3844/ajbb.2017.85.89.
20. Kollias G., Sfrikakis P.P. TNF Pathophysiology. Molecular and Cellular Mechanisms. Curr Dir Autoimmun. 2010;11:27–60. DOI: 10.1159/000289196.

Сведения об авторах:

¹Шевченко Алла Владимировна — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики; ORCID iD 0000-0001-5898-950X.

¹Прокофьев Виктор Федорович — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики; ORCID iD 0000-0001-7290-1631.

¹Коненков Владимир Иосифович — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики; ORCID iD 0000-0001-7385-6270.

²Еремина Алена Викторовна — к.м.н., научный сотрудник; ORCID iD 0000-0002-6913-0925.

²Трунов Александр Николаевич — д.м.н., профессор, руководитель научного отдела; ORCID iD 0000-0002-7592-8984.

²Черных Валерий Вячеславович — д.м.н., профессор, директор; ORCID iD 0000-0002-7623-3359.

¹НИИКуЭЛ — филиал ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.

²Новосибирский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. 630096, Россия, г. Новосибирск, ул. Колхидская, д. 10.

Контактная информация: Шевченко Алла Владимировна, e-mail: shalla64@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.09.2021.

About the authors:

¹Alla V. Shevchenko — Dr. Sc. (Biol.), leading researcher of the Laboratory of Clinical Immunogenetics; ORCID iD 0000-0001-5898-950X.

¹Viktor F. Prokof'ev — C. Sc. (Med.), leading researcher of the Laboratory of Clinical Immunogenetics; ORCID iD 0000-0001-7290-1631.

¹Vladimir I. Kononenkov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Full Member of the RAS, Head of the Laboratory of Clinical Immunogenetics; ORCID iD 0000-0001-7385-6270.

²Alena V. Eremina — C. Sc. (Med.), researcher; ORCID iD 0000-0002-6913-0925.

²Aleksandr N. Trunov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Scientific Division; ORCID iD 0000-0002-7592-8984.

²Valeriy V. Chernykh — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director; ORCID iD 0000-0002-7623-3359.

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS, 2, Timakov str., Novosibirsk, 630060, Russian Federation.

²Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 10, Kolkhidskaya str., Novosibirsk, 630096, Russian Federation.

Contact information: Alla V. Shevchenko, e-mail: shalla64@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 18.09.2021.