

respondents with insufficient adaptation in the state of partial psychological de-adaptation, representatives of the other group were suffering from psychosomatic disorders. The control group included “practically healthy” representatives. The MMPI outpatient data was used for studying premorbid personality characteristics.

Results and conclusion. On the basis of the conducted analysis with the use of the mathematical statistics methods there were formed the conclusions about particular personality characteristics which may influence the abilities to adapt to the service in the departments of internal affairs. Such characteristics also may be of a certain interest for planning the particular psychotherapeutic and psycho-preventive measures aimed at improving the quality of life of the representatives of departments of internal affairs.

Key words: psychology of personality, gender psychology, representatives of the departments of internal affairs, psychological de-adaptation, psychosomatic disorders.

Відомості про автора:

Омелянович Віталій Юрійович — доктор медичних наук, професор кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса : м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 468-13-35.

УДК 617.735-007.17:617.751]-053.8/9-092-07:575.191:577.21

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ ARMS2 (RS10490924), CFH (RS800292), VEGFA (RS2010963 ТА RS699947) З НАЯВНІСТЮ «СУХОЇ» ФОРМИ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ (ВМД) У ХВОРИХ УКРАЇНСЬКОЇ ПОПУЛЯЦІЇ

С. О. Риков¹, І. В. Шаргородська¹, С. С. Фролова^{1,2}

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ,

² Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

Вступ. Проблема вибору оптимального алгоритму діагностики хворих на вікову макулярну дегенерацію (ВМД) з доведеною ефективністю у наш час набуває особливої актуальності, оскільки в Україні за останні 20 років щорічна кількість пацієнтів з ВМД, які вперше визнані інвалідами по зору, збільшилася в 2,5 рази. Останні дослідження свід-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

чать про зв'язок виникнення захворювання із сприятливим генетичним поліморфізмом.

Мета. Дослідження зв'язку поліморфізму генів ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292) та VEGFA (rs2010963 та rs699947) з розвитком «сухої» форми ВМД у пацієнтів в українській популяції.

Матеріали та методи. Обстежено 182 пацієнта (364 ока). Визначення поліморфних варіантів ДНК-локусів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням реактивів TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life-technologies.

Результати. При стратифікації за наявністю «сухої» форми ВМД у хворих української популяції асоціація з захворюванням зберігалася тільки для алелей rs2010963 гена VEGFA ($p_{(x^2)}=0,04$). Мутантна алель С поліморфізму rs2010963 гена VEGFA у 1,9 рази збільшувала шанси розвитку «сухої» форми ВМД (OR=1,92; 95 % ВІ 1,03-3,56). В той же час, дика алель G зменшувала такі шанси у 1,9 рази (OR=0,52; 95 % ВІ 0,28-0,97).

Висновки. Доведено ефективність та безпеку використання методики дослідження генетичного поліморфізму для діагностики пацієнтів з ВМД

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація, генетичний поліморфізм, алелі, гени, ARMS2, CFH и VEGFA.

Вступ. Вікова макулярна дегенерація (ВМД) є однією з найбільш серйозних проблем сучасної офтальмології. Виходячи з результатів останніх наукових досліджень, ВМД — найчастіша причина зниження зору у осіб після 50 років в розвинених країнах світу, вражаючи близько 14 мільйонів людей в усьому світі [2, 7, 9, 13]. В Україні ситуація з поширеністю ВМД з кожним роком незмінно погіршується. У загальній структурі сліпоти понад 60 % припадає на дистрофічні зміни сітківки, серед яких ВМД займає далеко не останнє місце [1]. Тривалий безсимптомний перебіг та несвоєчасна діагностика приводять до слабкозорості, зниження професійної працездатності з подальшою інвалідізацією по зору. Так, за останні 20 років щорічна кількість пацієнтів з цією патологією, вперше визаних інвалідами по зору, збільшилася на Україні в 2,5 рази [3]. Захворювання на ВМД часто має несприятливий прогноз, хоча завдяки адекватній та своєчасній терапії зорові функції можуть зберігатися протягом тривалого часу. Загальновідомо, що вікова макулярна дегенерація відноситься до мультифакторіальних захворювань. У наукових дослідженнях останніх років розглядаються чотири основні теорії патогенезу ВМД [5]: первинне старіння ретинального пігментного епітелію і мембрани Бруха; їх пошкодження продуктами перекисного окислення ліпідів і іншими продуктами метаболізму, що

утворюються в ході «окислювального стресу»; патологічні зміни гемодинаміки очного яблука, що викликані порушенням кровообігу та первинні генетичні дефекти.

Крім того, слід зазначити, що в теперішній час ще не закінчені дослідження в галузі вивчення впливу генів на розвиток захворювання і вплив методів лікування на пацієнтів, які страждають центральною дистрофією сітківки з різною комбінацією генів. Отримані результати досліджень відкривають нові перспективи пізнання патогенезу ВМД, які допоможуть індивідуально підходити до лікування дистрофії сітківки і займатися профілактикою захворювання у членів сім'ї, чії родичі зіткнулися з проблемами макулодистрофії [4].

Складність виявлення генетичних мутацій обумовлена особливостями розвитку ВМД. Захворювання виникає у людей похилого віку, таким чином, досліджувати можливо лише одне покоління. Батьки, як правило, вже померли, а діти ще занадто молоді для дебюту цього захворювання. Фенотипічна неоднорідність ВМД також викликає труднощі. До теперішнього часу відомо, що за розвиток вікової макулярної дегенерації можуть відповідати близько 50 генів. Однак асоціація з розвитком і прогресуванням захворювання встановлена лише у кількох з них [6, 10, 11, 12], а дані щодо наявності асоціації поліморфізмів деяких генів з розвитком ВМД досить суперечливі.

Мета. Дослідження зв'язку поліморфізму генів ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292) та VEGFA (rs2010963 та rs699947) з розвитком «сухої» форми ВМД у пацієнтів в українській популяції.

Матеріали та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 182 пацієнта (364 ока), серед яких було 112 жінок (61,54 %) та 70 чоловіків (38,54 %) у віці від 45 до 89 років. Вся пацієнти протягом обстеження були розподілені на дві групи: основну та групу порівняння. До основної групи були включені 288 очей (144 пацієнтів) з встановленим діагнозом ВМД. Гострота зору до 0,1 у пацієнтів основної групи відзначалася в 14,48 % випадків, від 0,1 до 0,4 в 36,26 % випадків і вище 0,5 — у 49,26 % пацієнтів. Міопічна рефракція була на 195 очах (67,71 %) і на 93 очах (32,29 %) відзначалася гіперметропічна рефракція.

Шляхом проведення первинного скринінгу було визначено, що серед пацієнтів основної групи суха форма ВМД була відзначена на 128 очах (44,45 %), волога форма — 160 очах (55,55 %). Група порівняння складалася з 76 очей (38 пацієнтів) без ВМД. З 76 очей пацієнтів групи порівняння міопічна рефракція відзначалася на 22 очах (28,95 %), гіперметропічна — 46 очей (60,52 %) і на 8 очах (10,53 %) — еметропічна рефракція. Первинний скринінг не виявив супутньої очної патології у обстежених групи порівняння. Критерії включення пацієнтів в дослідження були наступними: вік пацієнта 45

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

років і більше, наявність підтвердженої вікової макулярної дегенерації (основна група) або її відсутність (група порівняння).

Критерії не включення: вік пацієнтів — менше 45 років, значне помутніння оптичних середовищ, що унеможливило проведення офтальмоскопії і ОСТ, наявність глаукоми або інших супутніх офтальмологічних захворювань, які могли істотно знизувати гостроту зору, опероване відшарування сітківки, вітреоретинальні або інші операції на очах протягом останніх 3 місяців, системні захворювання (цукровий діабет, ревматизм тощо), наявність психічних захворювань і розладів, які заважали розумінню пацієнтами умов участі в дослідженні. Комплексне офтальмологічне обстеження пацієнтів обох груп включало: збір скарг та анамнезу захворювання, візометрію, біомікроскопію (SL-3C, Topcon Corporation, Japan), тонометрію (СТ-80, Topcon Corporation, Japan), кераторефрактометрію (RM- 8800, Topcon Corporation, Japan), периметрію (Humphrey, Zeiss), офтальмоскопію (SL-3C, Topcon Corporation, Japan; Ocular MaxField® 78D, USA); вимірювання центральної товщини сітківки (ЦТС); визначення центрального об'єму сітківки (ЦОС) (3D-ОСТ-1000, Topcon Corporation, Japan). При розподілі пацієнтів по групам застосовували клінічну класифікацію Н. В. Пасечнікової (2010) [2]. Всі пацієнти були ретельно обізнані в характері дослідження і підписали інформовану згоду на проведення діагностичного обстеження.

Протягом проведення генетичних досліджень застосовували наступний алгоритм: після стандартного офтальмологічного обстеження під час основного візиту проводили забір крові з кубітальної вени в кількості 2,5 мл в вакутайнери («Sarstedt», Німеччина) з фіолетовою кришечкою, які в якості антикоагулянта містили калієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA, 11,7 мМ). Наступним кроком було визначення поліморфних варіантів ДНК-локусів ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGF, rs2010963 і rs6921438 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу з використанням реактивів TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life-technologies (США) застосовуючи автоматичний ампліфікатор Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). Після чого фіксували частоту розподілу генотипів і алелей та проводили розрахунок критерію Уолліса і значення F з використанням однофакторного дисперсійного аналізу. Для статистичної обробки результатів дослідження застосовували програми Microsoft Office Excel 2010, програмне забезпечення SPSS 11.0, MedStat (2004-2012).

Результати. Отримані результати дослідження наведені в таблицях 1-3 та на рисунках 1-3.

Преш за все, досліджували взаємозв'язок поліморфізму гену ARMS2 (rs10490924) з розвитком «сухої» форми ВМД. Отримані дані

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

розподілу генотипів та алелей цього поліморфізму при аналізі результатів основної групи та групи порівняння представлені на мал.1. Як показав аналіз результатів, відмінності між групами не мали статистичної значущості в жодному порівнянні ($P_{\text{Fet}} > 0,05$ за Фішером), що свідчило про відсутність зв'язку поліморфізму гену ARMS2 (rs10490924) з розвитком «сухої» форми ВМД. Як видно на мал.1, у хворих з ВМД частота предкової гомозиготи G/G та алелі G знижувалася у 1,5 рази та 1,2 рази відповідно, тоді як частота гетерозиготи G/T збільшувалася у 1,1 рази. Крім того, 4 хворих з «сухою» формою ВМД були носіями мінорної гомозиготи T/T (6,2%), але всі відмінності були статистично не значущі ($P_{\text{Fet}} > 0,05$).

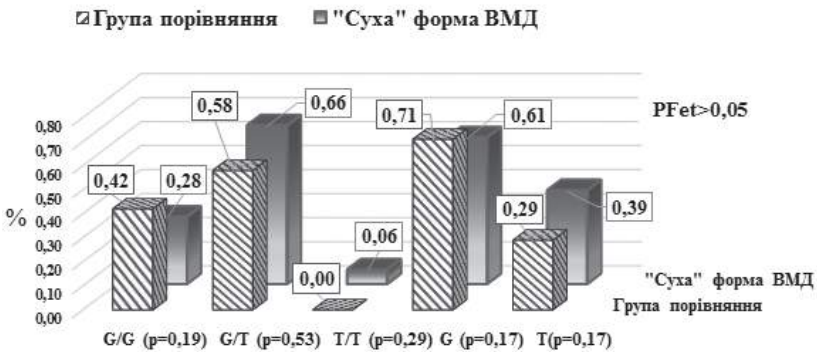


Рис. 1. Результати розподілу генотипів та алелей поліморфізму rs10490924 гена ARMS2

Крім того, протягом дослідження проаналізовано ступінь асоціації генотипів поліморфізму rs10490924 гена ARMS2 із захворюванням («суха» форма ВМД) між пацієнтами основної групи та групи порівняння при вірогідному інтервалі 95% (таблиця 1).

Результати дослідження показали (табл. 1) відсутність вірогідного розподілу генотипів та алелей в обох досліджуваних груп ($p_{\chi^2} = 0,14$). Таким чином, поліморфізм rs10490924 гена ARMS2 не мав асоціативного зв'язку з виникненням «сухої» форми ВМД у пацієнтів української популяції.

Як свідчили результати досліджень, отримані іншими вченими [8], у бразильських хворих поліморфізм гену ARMS2 також не був пов'язаний з розвитком як ексудативної, так і атрофічної форм ВМД.

По друге, у пацієнтів обох груп визначали взаємозв'язок поліморфізму гену CFH (rs800292) з розвитком «сухої» форми ВМД. Отримані дані розподілу генотипів та алелей цього поліморфізму представлені на рис. 2.

Результати аналізу ступеню асоціації генотипів поліморфізму rs10490924 гена ARMS2 між пацієнтами основної групи та групи порівняння із розвитком «сухої» форми ВМД, n= 204

Фактори, між якими проводили аналіз		Генотипи			Алелі	
		G/G	G/T	T/T	G	T
Основна група, n=64 (128)		18	42	4	78	50
Група порівняння, n=38 (76)		16	22	0	54	22
χ^2		4,00			2,14	
p		0,14			0,14	
OR	значення	0,54	1,39	5,73	0,64	1,57
	95 % ВІ	0,23–1,25	0,61–3,17	0,30–109,38	0,35 – 1,17	0,86 – 2,90

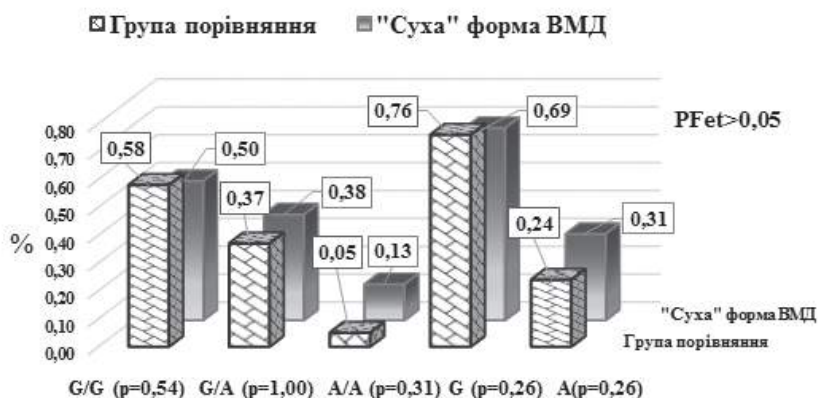


Рис. 2. Результати розподілу генотипів та алелей поліморфізму rs800292 гена CFH

Аналіз результатів (рис.1) визначив відсутність статистично значущої відмінності між групами в жодному порівнянні ($P_{Fet} > 0,05$ за Фішером). Тенденція до зменшення частоти предкового генотипу T/T та збільшення частоти гетерозиготи T/C і мінорної гомозиготи C/C зберігалася. Частота генотипу T/T зменшувалася у 1,4 рази, частота гетерозиготи T/C збільшувалася у 1,5, а мінорної гомозиготи — у 2,6 рази відповідно ($P_{Fet} > 0,05$). Такі дані свідчили про відсутність зв'язку поліморфізму гену CFH (rs800292) з виникненням «сухої» форми ВМД.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отже, як і для гена ARMS2, розподіл генотипів гена CFH (rs800292) у хворих, які мали «суху» форму ВМД (табл.2) суттєво не відрізнявся від пацієнтів із групи порівняння ($p_{\chi^2}=0,46$). Так само не було різниці у розподілі алелей поліморфізму rs800292 гена CFH між хворими основної групи, на очах яких було діагностовано «суху» форму та групою порівняння ($p_{\chi^2}=0,25$), що вказувало на відсутність асоціації цього алельного поліморфізму з її виникненням.

Таблиця 2

Результати аналізу ступеню асоціації генотипів поліморфізму rs800292 гена CFH між пацієнтами основної групи та групи порівняння із розвитком «сухої» форми ВМД, n= 204

Фактори, між якими проводили аналіз		Генотипи			Алелі	
		G/G	G/A	A/A	G	A
Основна група, n=64 (128)		32	24	8	88	40
Група порівняння, n=38 (76)		22	14	2	58	18
χ^2		1,56			1,34	
p		0,46			0,25	
OR	значення	0,73	1,03	2,57	0,68	1,46
	95 % ВІ	0,32–1,63	0,45–2,36	0,52–12,80	0,36–1,30	0,77 – 2,80

Результати досліджень інших вчених [14, 15] вказували на ефект поліморфізму гена CFH, який посилювався при хоріоїдальній неваскуляризації у порівнянні з географічною атрофією. Схожі результати були отримані за даними великого мета-аналізу і для азіатської популяції [16]. Таким чином, наші дослідження показали, що у пацієнтів української популяції асоціація вивчених поліморфізмів генів ARMS2 та CFH більшою мірою була характерна для «вологої» форми ВМД.

По — третє, для всебічного аналізу взаємозв'язку розвитку «сухої» форми ВМД у пацієнтів обох груп були проаналізовані результати розбіжностей частоти генотипів та алелей поліморфізмів гена VEGFA, що наведено на малюнках 3-4.

Як показав аналіз, відмінності між групами щодо поліморфізму rs2010963 гена VEGFA були статистично значущі лише за генотипом G/G і за алелями ($P_{Fet}=0,04$; $P_{Fet}=0,048$ відповідно), в інших випадках — не значущі ($P_{Fet}>0,05$) (мал.3). Генотип G/G у хворих з «сухою» формою ВМД зустрічався у 1,7 рази рідше, ніж у контролі (31,2 % проти 52,6 %, відповідно; $p_{Fet}=0,04$). Тобто, у пацієнтів, які мали «суху» форму ВМД частота предкового генотипу G/G rs2010963 гена VEGFA суттєво зменшувалася, що відповідало збільшенню частоти гетерозиготи G/C у 1,3 рази та мутантної гомозиготи C/C у 2,6 рази ($p_{Fet}=0,22$ та $p_{Fet}=0,31$ відповідно) (рис.3).

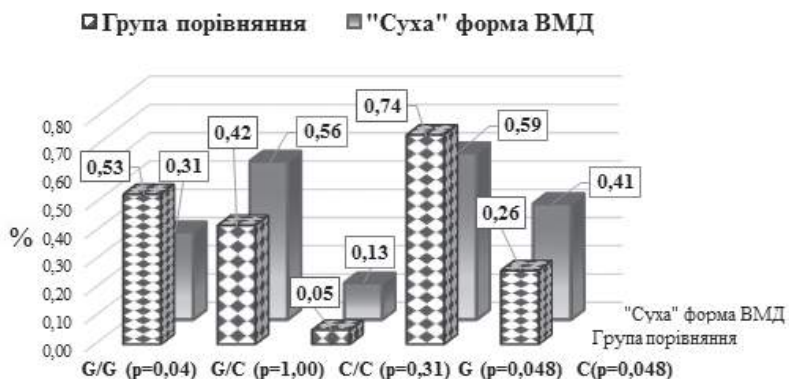


Рис. 3. Результати розподілу генотипів та алелей поліморфізму rs2010963 гена VEGFA

Аналіз результатів (таблиця 3) свідчив, що між основною групою та групою порівняння розподіл алелей поліморфізму rs2010963 гена VEGFA значуще відрізнявся. Предкова алель G зустрічалася у хворих з «сухою» формою ВМД у 1,3 рази рідше ($p_{\text{Fet}}=0,048$), а мінорна алель С — у 1,6 рази частіше ($p_{\text{Fet}}=0,048$). В той же час, генотипи поліморфізму rs2010963 гена VEGFA не були пов'язані з розвитком «сухої» форми ВМД ($p_{\chi^2}=0,08$) (табл. 3).

Таблиця 3

Результати аналізу ступеню асоціації генотипів поліморфізму rs2010963 гена VEGFA між пацієнтами основної групи та групи порівняння із розвитком «сухої» форми ВМД, n= 204

Фактори, між якими проводили аналіз		Генотипи			Алелі	
		G/G	G/C	C/C	G	C
Основна група, n=64 (128)		20	36	8	76	56
Група порівняння, n=38 (76)		20	16	2	56	20
χ^2		4,99			4,28	
p		0,08			0,04	
OR	значення	0,41	1,77	2,57	0,52	1,92
	95 % ВІ	0,18– 0,94	0,79– 3,98	0,52– 12,80	0,28– 0,97	1,03– 3,56

Показано (табл.3) наявність статистичної значущості зв'язку алельного поліморфізму rs2010963 гена VEGFA із розвитком захво-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рювання ($p_{\chi^2}=0,04$). Мутантна алель С поліморфізму rs2010963 гена VEGFA у 1,9 рази збільшувала шанси розвитку «сухої» форми ВМД (OR=1,92; 95 % ВІ 1,03-3,56). В той же час, дика алель G зменшувала такі шанси у 1,9 рази (OR=0,52; 95 % ВІ 0,28-0,97).

Отже аналіз асоціації із «сухою» формою ВМД характеризував відсутність такого зв'язку для генотипу поліморфізму rs2010963 гена VEGFA, тоді як для алелей такий зв'язок зберігався, хоча і став менш вираженим ($\chi^2=4,28$; $p=0,04$).

Розподіл генотипів та алелей іншого поліморфізму гена VEGFA — rs699947 при порівнянні у пацієнтів основної групи та групи порівняння наведено на малюнку 4. Як свідчив аналіз результатів, відмінності між групами не мали статистичної значущості в жодному порівнянні ($P_{Fet}>0,05$). У пацієнтів з «сухою» формою ВМД (основна група) відмічено збільшення частоти предкової гомозиготи С/С у 1,6 рази та зменшення частоти гетерозиготи у 1,2 рази, але ці розбіжності не мали статистичної значущості при оцінці за двостороннім точним методом Фішера ($P_{Fet}=0,18$ та $P_{Fet}=0,12$ відповідно). Розподіл алелей також показував деякий зсув у бік предкової алелі (рис. 4).

Протягом дослідження нами також проведено аналіз ступеню асоціації генотипів поліморфізму rs699947 гена VEGFA із захворюванням («суха» форма ВМД) між пацієнтами основної групи та групи порівняння при вірогідному інтервалі 95 % (таблиця 4).

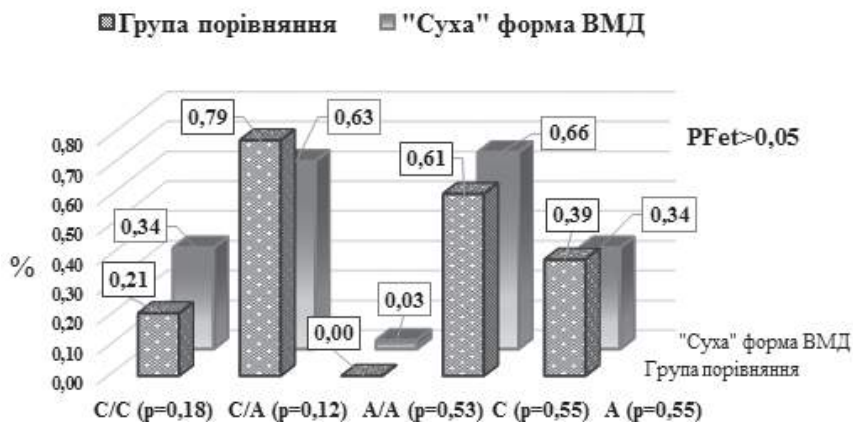


Рис. 4. Результати розподілу генотипів та алелей поліморфізму rs699947 гена VEGFA

Результати аналізу ступеню асоціації генотипів поліморфізму rs699947 гена VEGFA між пацієнтами основної групи та групи порівняння із розвитком «сухої» форми ВМД, n= 204

Фактори, між якими проводили аналіз		Генотипи			Алелі	
		C/C	C/A	A/A	C	A
Основна група, n=64 (128)		22	40	2	84	44
Група порівняння, n=38 (76)		8	30	0	46	30
χ^2		3,57			0,54	
p		0,17			0,46	
OR	значення	1,96	0,44	3,08	1,25	0,08
	95 % ВІ	0,77–5,00	0,18–1,13	0,14–65,88	0,69–2,24	0,45–1,44

Відповідно до такого розподілу генотипів та алелей, значущості відмінностей за критерієм χ^2 не виявлено, що свідчить про відсутність асоціативного зв'язку генотипів та алелей поліморфізму rs699947 гена VEGFA при стратифікації хворих основної групи з ВМД за наявністю «сухої» форми захворювання (табл. 4).

Таким чином, результати проведених нами досліджень у хворих з української популяції при стратифікації за наявністю «сухої» форми ВМД, асоціацію з захворюванням не визначалися для поліморфних генотипів та алелей rs10490924 гена ARMS2 і rs800292 гена CFH. В той же час, для поліморфізму rs2010963 гена VEGFA зв'язок із розвитком «сухої» форми ВМД зберігався тільки для алелей. Генотипи та алелі поліморфізму rs699947 гена VEGFA асоціації із «сухою» формою ВМД не мали. Включення генетичних методів дослідження у щоденний алгоритм обстеження пацієнтів з ВМД відкриває нові перспективи для отримання можливостей індивідуального підходу в лікуванні хворих на ВМД, які допоможуть проводити профілактику захворювання ще на до клінічної стадії процесу і підвищити термін та якість життя пацієнтів з цією патологією. Повна характеристика як поширених, так і рідкісних алелей, залучених в патогенез ВМД, дозволить розширити перспективи для точного визначення індивідуального генетичного ризику, а також ідентифікації нових мішеней для терапевтичного втручання.

Висновки. Генетичні методи дослідження — сучасні та перспективні способи ранньої до клінічної діагностики пацієнтів на ВМД.

Дослідження визначили, що із розвитком «сухої» форми ВМД у пацієнтів української популяції асоціація із захворюванням зберігалася тільки для алелей rs2010963 гена VEGFA, в той же час генотипи та алелі поліморфізмів rs699947 гена VEGFA, rs10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH такої асоціації не мали.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІТЕРАТУРА

1. Моїсеєнко Р. О. Офтальмологічна допомога в Україні за 2006–2011 роки / Р. О. Моїсеєнко, М. В. Голубчиков, Г. О. Слабкий, С. О. Риков. — Київ. — 2012. — 183 с.
2. Пасечникова Н. В. клінічна класифікація і тактика лікування пацієнтів із віковою макулярною дегенерацією / Н. В. Пасечникова, А. Р. Король // Офтальмологічний журнал. — 2010. — № 2. — С.38–41.
3. Риков С. О. Наукове обґрунтування системи надання офтальмологічної допомоги населенню України / С. О. Риков // Дис. докт. мед. наук. — Київ. — 2004. — 527 с.
4. Федотова Т. С. Патогенетические аспекты возрастной макулярной дегенерации сетчатки / Т. С. Федотова, В. М. Хокканен, С. В. Трофимова // Вестн. Оренбур. гос. университета. — 2014. — № 12. — С.325–330.
5. Хороших Ю. И. Современные взгляды на проблему патогенеза и лечения «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации / Ю. И. Хороших, О. И. Кривошеина // Соврем. проблемы науки и образования. — 2014. — № 2. — С.1–14.
6. Cheung C. M. G. Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in a multiethnic Asian Cohort / C. M. G. Cheung, E. S. Tai, R. Kawasaki [et al.] // Arch. Ophthalmol. — 2012. — Vol. 130(4). — P.480–486.
7. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease / A. Bindewald, A. C. Bird, F. W. Fitzke [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46, No 9. — P.3309–3314.
8. Grassmann F. Recombinant Haplotypes Narrow the ARMS2/HTRA1 Association Signal for Age-Related Macular Degeneration / F. Grassmann, I. M. Heid, B. H. Weber // Genetics. — 2016. — Vol.22. pii: genetics.116.195966.
9. Jager R. D. Age-related macular degeneration / R. D. Jager, W. F. Mieler, J. W. Miller // N Engl J Med. — 2008. — Vol. 358 (24). — P.2606–2617.
10. Jonasson F. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study / F. Jonasson, D. E. Fisher, G. Eiriksdottir [et al.] // Ophthalmology. — 2014. — Vol. 121 (9). — P.1766–1772.
11. Klein R. The epidemiology of age-related macular degeneration / R. Klein, T. Peto, A. Bird, M. R. Vannewkirk // Am. J. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 137 (3). — P.486–495.
12. Klein R. J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration / R. J. Klein, C. Zeiss, E. Y. Chew [et al.] // Science. — 2005. — Vol.308. — P.385–389.
13. Rudnicka A. R. Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis / A. R. Rudnicka, V. V. Kapetanakis, Z. Jarrar [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2015. — Vol. 160 (1). — P.85–93.
14. Sardell R. J. Whole exome sequencing of extreme age-related macular degeneration phenotypes / R. J. Sardell, J. N. Bailey, M. D. Courtenay [et al.] // Mol. Vis. — 2016. — Vol.22. — P.1062–1076.
15. Sardell R. J. Progression Rate From Intermediate to Advanced Age-Related Macular Degeneration Is Correlated With the Number of Risk Alleles at the CFH Locus / R. J. Sardell, P. J. Persad, S. S. Pan [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2016. — Vol. 57 (14). — P.6107–6115. doi: 10.1167/iovs.16–19519.
16. Wu M. Association of Two Polymorphisms, rs1061170 and rs1410996, in Complement Factor H with Age-Related Macular Degeneration in an Asian Population: A Meta-Analysis / M. Wu, Y. Guo, Y. Ma, Z. Zheng, Q. Wang, X. Zhou // Ophthalmic Res. — 2016.- Vol.55(3). — P.135–144. doi: 10.1159/000442257.

**Связь полиморфизмов генов ARMS2 (rs10490924),
CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 та rs699947)
с наличием «сухой» формы ВМД
у пациентов украинской популяции**

С. А. Рыков, И. В. Шаргородская, С. С. Фролова

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев,

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр
профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, г. Киев

Вступление. Проблема выбора оптимального алгоритма диагностики больных возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) с доказанной эффективностью в наши дни приобретает особую актуальность, поскольку в Украине за последние 20 лет ежегодное количество пациентов с ВМД, впервые признанных инвалидами по зрению, увеличилось в 2,5 раза. Современные исследования свидетельствуют о связи возникновения заболевания с благоприятным генетическим полиморфизмом.

Цель. Исследование связи полиморфизма генов ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 и rs699947) с развитием «сухой» формы ВМД у пациентов украинской популяции.

Материалы и методы. Обследовано 182 пациента (364 глаза). Определение полиморфных вариантов ДНК-локусов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием реактивов TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life-technologies.

Результаты. При стратификации по наличию «сухой» формы ВМД у больных украинской популяции ассоциация с заболеванием сохранялась только для аллелей rs2010963 гена VEGFA ($p_{(x^2)}=0,04$). Мутантная аллель С полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в 1,9 раз увеличивала шансы развития «сухой» формы ВМД (OR=1,92; 95 % ВІ 1,03-3,56). В то время как дикая аллель G уменьшала такие шансы в 1,9 раз (OR=0,52; 95 % ВІ 0,28-0,97).

Выводы. Доказана эффективность и безопасность использования методики исследования генетического полиморфизма для диагностики пациентов с ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, генетический полиморфизм, аллели, гены, ARMS2, CFH и VEGFA.

Relationship of ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 and rs699947) genes polymorphisms and the “dry” form of age-related macular degeneration among the patients within the Ukrainian population

S. O. Rykov, I. V. Shargorodska, S. S. Frolova

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv,
State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department, Kyiv

Introduction. Nowadays the problem of choice of the optimal diagnostic algorithm for patients with age-related macular degeneration (AMD) with proven efficiency is of particular relevance, because during the last 20 years the annual number of patients with AMD, who were first recognized as visually impaired, has increased by 2.5 times in Ukraine. Recent studies proved the relationship of the disease with the favorable genetic polymorphism.

Aim. To analyse the relationship between ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 and rs699947) gene polymorphism and AMD within the Ukrainian population.

Materials and methods. The study included 182 patients (364 eyes). Polymorphic variants of ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 and rs699947) gene were determined by polymerase chain reaction, which was conducted using such reagents as TaqMan®SNP Genotyping Assay and Life-technologies.

Results. Stratification by presence of the «dry» of AMD among the patients within the Ukrainian population demonstrated, that the association with the disease remained only for rs2010963 alleles of the VEGFA gene ($p_{(x^2)}=0,04$). Mutation allele C of VEGFA gene rs2010963 polymorphism increased the chances of the “dry” form of AMD development by 1,9 times (OR=1,92; 95 % BI 1,03-3,56), while wild allele G decreased these chances by 1,9 times (OR=0,52; 95 % BI 0,28-0,97).

Conclusion. The efficiency and safety of the genetic polymorphism research methods for diagnosing patients with AMD have been proven.

Key words: age-related macular degeneration, genetic polymorphism, alleles genes, ARMS2, CFH и VEGFA.

Відомості про авторів:

Риков Сергій Олександрович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Шаргородська Ірина Василівна — кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри офтальмології Національної медичної ака-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

демії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Фролова Світлана Сергіївна — аспірант кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК 616.853–053.2–07“312”

СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА ЕПІЛЕПСІЙ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

В. О. Свистільник, Т. І. Стеценко

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ

Вступ. Адекватне поєднання клінічного методу з сучасною параклінічною діагностикою є важливим для точної верифікації діагнозу епілепсій.

Мета. Удосконалити діагностику епілепсій у дітей шляхом використання сучасних інструментальних методів.

Матеріали і методи. Обстежено 218 дітей віком від 3 місяців до 18 років з різними формами епілепсій. Методи обстеження: клінічний, ЕЕГ, відео — ЕЕГ моніторинг, МРТ головного мозку.

Результати. Виявлені при відео –ЕЕГ моніторингу випадки і характерні зміни на ЕЕГ при симптоматичних фокальних епілепсіях, СВ, РМЕ, ЕЕСПС, при РЕ, ДАЕ поруч з даними анамнезу, неврологічного статусу і результатами МРТ головного мозку уточнювали клінічний діагноз.

Висновки. Відео — ЕЕГ моніторинг є важливим методом в діагностиці епілепсій у дітей.

Ключові слова: епілепсія, випадки, діагностика епілепсій, дитячий вік, електроенцефалографія.

Вступ. Епілепсії — збірна група різних по етіології неврологічних хвороб, спільним для яких є наявність епілептичних випадків (ЕП), в той час, як в інших відношеннях можуть бути значні відмінності [2-6]. Успіх в лікуванні, значною мірою, залежить від правильності встановленого діагнозу, який в певних випадках буває надскладним, і потребує кваліфікованих фахівців в питаннях епілепсій [3-4]. Запровадження нових більш досконалих методів обстеження в дитячій неврології залишає клінічний критерій діагностики основним [1,6]. Однак, адекватне поєднання клінічного методу із сучасними параклінічними методиками діагностики епілепсій є важливим для точної верифікації діагнозу і призначення правильної терапії [1,4,6].