

С. О. Риков, А. В. Бурдей

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України
– м. Київ, Україна

УДК 617.7-007.681-021.3:612.015

АСОЦІАЦІЯ ДЕЛЕЦІЙНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА ГЛУТАТОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ ВІДКРИТОКУТОВУ ГЛАУКОМУ

Мета дослідження: визначення асоціації делеційних поліморфізмів гена GST (GSTM1 і GSTT1) з розвитком первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) у хворих з української популяції.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 172 хворих з ПВКГ I–IV стадій, котрі обстежувались у Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока» – клінічній базі кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Аналіз делеційного поліморфізму генів GSTM1 і GSTT1 здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі з використанням уніфікованих тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета MedStat і статистичного пакета MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba).

Результати та їх обговорення. Виявлення нульових алелей гена GSTM1 було відзначено у 39 % пацієнтів у контрольній групі, у хворих на ПВКГ суттєве збільшення частоти делеційного поліморфізму до 50–56 % було відзначено при прогресуванні захворювання на II–IV стадіях. У пацієнтів з IV стадією захворювання визначено вплив нульової алелі GSTM1-null на перебіг ПВКГ ($\chi^2=3,97$; $p=0,047$), також нульова алель GSTM1 у два рази збільшувала ймовірність розвитку захворювання (OR=2,01; 95 % BI=1,01–4,01) у хворих *4-ї групи у порівнянні з контролем*. Нульова алель гена GSTT1 у контрольній групі виявлена у 31 %, збільшення частоти алелі GSTT1-null також було відзначено при II–IV стадіях ПВКГ з 41 % до 54 %. Визначені статистично значимі відмінності частот алелей гена GSTT1 між *контрольною групою та всіма хворими* на ПВКГ ($\chi^2=4,43$; $p=0,03$), між *контрольною та 4-ю групою* ($\chi^2=7,64$; $p=0,01$) та між *1-ю та 4-ю групами* ($\chi^2=5,52$; $p=0,02$). Для делеційного поліморфізму гена GSTT1 визначено асоціацію з розвитком ПВКГ ($\chi^2=4,43$; $p=0,03$) при порівнянні контрольної групи з даними всіх хворих на ПВКГ (*1–4-а групи*). При стратифікації за стадіями ПВКГ (тобто по групах хворих) було визначено асоціацію з розвитком ПВКГ тільки у хворих *4-ї групи* ($\chi^2=7,64$; $p=0,01$) у порівнянні з контрольною групою.

Висновки. В результаті проведеного дослідження встановлено асоціацію нульової алелі гена GSTT1 з ПВКГ ($p=0,03$). Наявність алелі GSTT1-null вірогідно збільшувала ризик розвитку ПВКГ (OR=1,75; BI=1,04–2,96) у порівнянні з контрольною групою. Наявність нульових алелей (GSTM1-null та GSTT1-null) делеційного поліморфізму гена GST вірогідно збільшувала ризик розвитку IV стадії ПВКГ (OR=2,01; BI=1,01–4,01 та OR=2,66; BI=1,32–5,37 відповідно) у порівнянні з контрольною групою, що вказувало на вплив нульових алелей на швидку прогресію захворювання.

Ключові слова: *первинна відкритокутова глаукома, поліморфізм гена глутатіон-S-трансферази (GSTM1 і GSTT1)*.

Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) має широке поширення як в усьому світі (складає 74 % у загальній структурі глаукоми), так і в Україні (17,2 % у загальній структурі патології зору) [8, 11]. Основною проблемою є недостатній рівень своєчасної діагностики, а отже – й ефективного лікування початкових стадій глаукоми. ПВКГ призводить як до зниження

гостроти зору, так і до розвитку повної сліпоти [1]. За даними ВООЗ, глаукома посідає друге місце серед захворювань, незворотнім наслідком яких є сліпота, та складає від 0,6 % до 33,0 %.

Довгий час панувала думка, що в патогенезі даного захворювання провідне місце займає підвищення внутрішньоочного тиску (BOT), але на сучасному

етапі ПВКГ відносять до мультифакторіальних захворювань [4, 7]. До факторів ризику її розвитку відносяться: гіпертонічну хворобу, паління, цукровий діабет, міопію, похилий вік, гіпотиреоз, дисциркуляторну енцефалопатію [2, 4]. В патогенезі ПВКГ суттєву роль надають активації оксидативного стресу та глутаматній ексайтотоксичності, під дією яких відбувається ушкодження гангліозних клітин сітківки, ендотелію, активація апоптозу та порушення реологічних властивостей крові і мікроциркуляції [2, 6].

Протягом останніх років зростає доказова база участі спадкових чинників, і хоча ПВКГ не успадковується за законом Менделя, проте ризик її розвитку суттєво збільшується у нащадків хворих на ПВКГ [3]. Визначено зв'язок 25 генів з розвитком глаукоматозного процесу [3]. Особливу увагу привертають гени, які стосуються регуляції процесів елімінації токсичних речовин та захисту від окиснювального ушкодження. До числа таких генів відносяться гени-регулятори синтезу глутатіон-S-трансферази (GST). Родина цих ферментів налічує вісім класів: Alpha (GSTA), Mu (GSTM), Pi (GSTP), Theta GSTT), Kappa (GSTK), Zeta (GSTZ), Omega (GSTO) і Sigma (GSTS) [13]. Ферменти GST каталізують кон'югацію відновленого глутатіону, забезпечують захист організму від токсичних речовин, зниження рівня ендогенного окисного стресу та знешкоджують продукти окиснення ліпідів і нуклеїнових кислот [15]. Визначено, що ферментативна активність білків-транскрипторів та безпосередньо GST залежить від ділеційного поліморфізму генів GSTM1 і GSTT1, які представляють собою регулятори ферментів біотрансформації другої фази ксенобіотиків [10].

Мета дослідження. Визначення асоціації ділеційних поліморфізмів гена GST (GSTM1 і GSTT1) з розвитком ПВКГ у хворих з української популяції.

Матеріали та методи. В дослідженні взяли участь 172 хворих з ПВКГ I–IV стадій і різним рівнем ВОТ, що обстежувались у Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока» – клінічній базі кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Використовували класифікацію первинної глаукоми *A. П. Нестерова і A. Я. Буніна* (1976 р.) і класифікацію периметричних змін за стадіями глаукоми [4]. При первинному обстеженні хворі були розподілені на чотири групи: 1-а група – пацієнти з початковою стадією ПВКГ, 2-а група – з розвинutoю ПВКГ, 3-а група – з подальшим прогресуванням та звуженням полів зору, 4-а група – термінальна, з розвитком сліпоти.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини.

ни (1975, з подальшими доповненнями, включаючи версію 1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Всі пацієнти були ознайомлені з метою та завданнями дослідження. Контрольну групу склали 98 здорових добровольців, що не мали в анамнезі захворювання «глаукома».

Для проведення молекулярно-генетичних досліджень відбирали зразки венозної крові. Аналіз делеційного поліморфізму генів GSTM1 і GSTT1 здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі з використанням уніфікованих тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США) в автоматичному ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета MedStat і статистичного пакета MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). За величиною відношення шансів (OR) визначали асоціацію алелей чи генотипів зі схильністю до глаукоми [5]. У всіх випадках рівень статистичної значущості приймали за 95 % ($p<0,05$).

Результати та їх обговорення. Алельний поліморфізм генів GSTM1 та GSTT1 у контрольній групі та у хворих на ПВКГ був представлений варіантами: гомозигота 0/0 (нульові алелі), яка повністю позбавляє фермент його активності, та гетерозигота +/0. Вони характеризуються зниженою ферментативною активністю (так звані «повільні кон'югатори» [9]) та гомозиготи +/+, які мають нормальну глутатіонтрансферазну активність (синтезується функціонально активний фермент). Отже, наявність нульові алелі обумовлює зниження активності ферменту та, відповідно, недостатність системи детоксикації організму [10].

Розподіл алелей гена GSTM1 у контрольній групі та у хворих різних груп наведено в табл. 1.

Виявлення нульових алелей гена GSTM1 було відзначено у 39 % пацієнтів у контрольній групі. У хворих на ПВКГ суттєве збільшення частоти делеційного поліморфізму до 50–56 % було відзначено при прогресуванні захворювання на II–IV стадіях.

Гени-регулятори ферментів другої фази біотрансформації ксенобіотиків забезпечують захист організму від ендогенного окисного стресу, екзогенних токсинів та знешкоджують продукти окиснення ліпідів і нуклеїнових кислот [15]. Недостатність систем антиоксидантного захисту в тканинах ока, насамперед – відновленого глутатіону, призводить до інтенсифікації окисного стресу з подальшим розвитком нейродегенерації та апоптозу гангліозних клітин сітківки [6].

Нашиими дослідженнями (табл. 2) визначено вплив нульової алелі GSTM1-null на перебіг ПВКГ ($\chi^2=3,97$; $p=0,047$), що було відзначено у пацієнтів з IV стадією захворювання у порівнянні з контрольною групою. На наш погляд, це могло бути свідченням потенціювання прогресії захворювання у носіїв нульової алелі GSTM1-null.

Таблиця 1

Розподіл частоти алелей гену GSTM1 між групами

Алелі		Контроль	1-а група	2-а група	3-я група	4-а група
GSTM1+	n	60	23	22	18	22
	%	0,61	0,61	0,50	0,45	0,44
GSTM1-null	n	38	15	22	22	28
	%	0,39	0,39	0,50	0,55	0,56
всього:	n	98	38	44	40	50

Таблиця 2

Статистична значущість відмінностей розподілу частот алелей GSTM1 між групами «випадок–контроль»

Контроль, група	Випадки, група	χ^2	df	$p_{(\chi^2)}$
0	1+2+3+4	3,49	1	0,06
0	1	0,05	1	0,94
0	2	1,56	1	0,21
0	3	3,04	1	0,08
0	4	3,97	1	0,047
1	2	0,91	1	0,34
1	3	1,88	1	0,17
1	4	2,36	1	0,12
2	3	0,21	1	0,65
2	4	0,39	1	0,56
3	4	0,01	1	0,92

Примітки: χ^2 – критерій χ^2 -квадрат за Pearson;

df – число ступенів свободи;

 $p_{(\chi^2)}$ – статистична значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 відмінності значущі)

Таблиця 3

Статистична значущість відмінностей розподілу частот алелей гена GSTM1 між контрольною і 4-ю групами та ступінь їх асоціації з ПВКГ

Алелі	4-а група $n=50$	Контроль $n=98$	χ^2	$p_{(\chi^2)}$	OR	$\pm 95 \% BI$
GSTM1+	0,44	0,61	3,97	0,047	0,50	0,25–0,99
GSTM1-null	0,56	0,39			2,01	1,01–4,01

Примітки: χ^2 – критерій χ^2 -квадрат за Pearson; $p_{(\chi^2)}$ – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі);

OR – відношення шансів;

 $\pm 95 \% BI$ – $\pm 95 \% BI$ вірогідний інтервал для величини OR

Визначення величини відношення шансів (OR), яке характеризує силу асоціації з ПВКГ (табл. 3), показало, що нульова алель GSTM1 у два рази збільшувала ймовірність розвитку захворювання (OR=2,01; 95 % BI=1,01–4,01) у хворих 4-ї групи у порівнянні з контролем.

Нульова алель гена GSTT1 у контрольній групі виявлена у 31 %, збільшення частоти алелі GSTT1-null також було відзначено при II–IV стадії ПВКГ з 41 % до 54 % (табл. 4).

Розрахунок частот алелей гена GSTT1 у контрольній та дослідних групах наведено в табл. 5, де визначено статистично значимі відмінності між контрольною групою та всіма хворими на ПВКГ ($\chi^2=4,43$; $p=0,03$), між контрольною та 4-ю групами ($\chi^2=7,64$; $p=0,01$) та між 1-ю та 4-ю групами ($\chi^2=5,52$; $p=0,02$).

Встановлені в нашому дослідженні частоти нульових алелей GSTM1-null (0,39) збігаються, а GSTT1-null (0,31) дещо перевищують частоти в європейській популяції за даними проекту 1000 Genomes

Таблиця 4

Розподіл частоти алелей гена GSTT1 між групами

Алелі		Контроль	1-а група	2-а група	3-я група	4-а група
GSTT1+	n	68	27	26	21	23
	%	0,69	0,71	0,59	0,53	0,46
GSTT1-null	n	30	11	18	19	27
	%	0,31	0,29	0,41	0,47	0,54
всього	n	98	38	44	40	50

Таблиця 5

Статистична значущість відмінностей розподілу частот алелей GSTT1 між групами «випадок–контроль»

Контроль, група	Випадки, група	χ^2	df	$p_{(\chi^2)}$
0	1+2+3+4	4,43	1	0,03
0	1	0,04	1	0,85
0	2	1,43	1	0,23
0	3	3,53	1	0,06
0	4	7,64	1	0,01
1	2	1,27	1	0,26
1	3	2,83	1	0,09
1	4	5,52	1	0,02
2	3	0,37	1	0,54
2	4	1,61	1	0,20
3	4	0,38	1	0,54

Примітки: χ^2 – критерій χ^2 -квадрат за Pearson;

df – число ступенів свободи;

 $p_{(\chi^2)}$ – статистична значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 відмінності значущі)

Таблиця 6

Статистична значущість відмінностей розподілу частот алелей гена GSTT1 між контрольною групою і хворими на ПГКВ та ступінь їхньої асоціації з ПВКГ

Алелі	ПГКВ n=172	Контроль n=98	χ^2	$p_{(\chi^2)}$	OR	$\pm 95\% BI$
GSTT1+	0,56	0,69	4,43	0,03	0,57	0,34–0,96
GSTT1-null	0,44	0,31			1,75	1,04–2,96

Примітки: χ^2 – критерій χ^2 -квадрат за Pearson; $p_{(\chi^2)}$ – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 відмінності значущі);

OR – відношення шансів;

 $\pm 95\% BI$ – $\pm 95\%$ вірогідний інтервал для величини OR

Таблиця 7

Статистична значущість відмінностей розподілу частот алелей гена GSTT1 між контрольною групою і хворими 4-ї групи та ступінь їхньої асоціації з ПВКГ

Алелі	4-а група n=50	Контроль n=98	χ^2	$p_{(\chi^2)}$	OR	$\pm 95\% BI$
GSTT1+	0,46	0,69	7,64	0,01	0,38	0,19–0,76
GSTT1-null	0,54	0,31			2,66	1,32–5,37

Примітки: χ^2 – критерій χ^2 -квадрат за Pearson; $p_{(\chi^2)}$ – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 відмінності значущі);

OR – відношення шансів;

 $\pm 95\% BI$ – $\pm 95\%$ вірогідний інтервал для величини OR

Project Phase 3 (<http://www.internationalgenome.org/home>). Частота нульової алелі гена GSTM1 варіює від от 40 % до 60 % у залежності від популяції та етнічної групи. У європейців делеційний поліморфізм GSTT1 зустрічається у 20 % населення [13].

Для делеційного поліморфізму гена GSTT1 (табл. 6) визначено асоціацію з розвитком ПВКГ ($\chi^2=4,43$; $p=0,03$) при порівнянні контрольної групи з даними всіх хворих на ПВКГ (1-а–4-а групи).

При стратифікації за стадіями ПВКГ (тобто по групах хворих) було визначено асоціацію з розвитком ПВКГ (табл. 7) тільки у хворих 4-ї групи ($\chi^2=7,64$; $p=0,01$) у порівнянні з контрольною групою.

Дані досліджень, які були проведені в різних етнічних групах, свідчили, що делеційні поліморфізми GSTM1 і GSTT1 можуть як підвищувати, так і знижувати ризик розвитку ПВКГ або не підтверджують жодної асоціації із захворюванням [14, 15]. Отримані в нашому дослідженні дані вказували на наявність негативного зв'язку делеційних поліморфізмів генів GSTT1 та GSTM1 з розвитком ПВКГ. Імовірно, накопичення в тканинах ока токсичних метаболітів внаслідок зниження глутатіонтрансферазної активності сприяє ушкодженню тканин та призводить до поглиблення порушення дренажних шляхів водянистої вологи ока.

Висновки

- У результаті проведеного дослідження встановлено асоціацію нульової алелі гена GSTT1 з ПВКГ ($p=0,03$). Наявність алелі GSTT1-null вірогідно збільшувала ризик розвитку ПВКГ ($OR=1,75$; $BI=1,04-2,96$) у порівнянні з контрольною групою.

- Наявність нульових алелей (GSTM1-null та GSTT1-null) делеційного поліморфізму гена GST вірогідно збільшувала ризик розвитку IV стадії ПВКГ ($OR=2,01$; $BI=1,01-4,01$ та $OR=2,66$; $BI=1,32-5,37$, відповідно) у порівнянні з контрольною групою, що вказувало на вплив нульових алелей на швидку прогресію захворювання.

Література

- Авдеев Р. В. Модель первичной открытоугольной глаукомы: манифестираование и исходы / Р. В. Авдеев, А. С. Александров, Н. А. Бакунина [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – № 12. – С. 64–72.
- Еричев В. П. О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / В. П. Еричев, Е. А. Егоров // Вестник офтальмологии. – 2014. – № 6. – С. 98–104.
- Кириленко М. Ю. Генетические исследования первичной открытоугольной глаукомы / М. Ю. Кириленко, М. И. Чурносов // Вестник ТГУ. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 1140–1142.

- Нестеров А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 360 с.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
- Сердюк В. М. Клініко-експериментальне обґрунтування нейропротекції в комплексі лікування хворих на первинну відкритокутову глаукому: дис. ... д-ра мед. н. 14.01.18 «Офтальмологія» / В. М. Сердюк – Донецьк, 2014. – 314 с.
- Тикунова Е. В. Молекулярные основы этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы / Е. В. Тикунова // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – Выпуск 22, № 11 (154). – С. 161–165.
- Шепелюк Г. Г. Індивідуальний підхід у підборі місцевих гіпотензивних засобів для лікування первинної відкритокутової глаукоми / Г. Г. Шепелюк, Г. С. Шепелюк // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2010. – Т. 10, № 2. – С. 121–123.
- Hayes K. R. Expression quantitative trait loci mapping identifies new genetic models of glutathione S-transferase variation. / K. R. Hayes, B. M. Young, M. T. Pletcher // Drug Metab Dispos. – 2009. – Vol. 37. – P. 1269–1276.
- Josephy P. D. Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: significance for pharmacology and toxicology / P. D. Josephy // Hum. Genomics Proteomics. – 2010. – e 876940.
- Kapetanakis V. V. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis // V. V. Kapetanakis, M. P. Y. Chan, P. J. Foster [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 100. – P. 86–93.
- Rocha A. V. Is the GSTM1-null polymorphism a risk factor in primary open angle glaucoma? / A. V. Rocha, T. Talbot, T. Magalhaes da Silva [et al.] // Mol. Vis. – 2011. – Vol. 17. – P. 1679–1686.
- Senthilkumar P. GST M1-T1 null Allele Frequency Patterns in Geographically Assorted Human Populations: A Phylogenetic Approach / P. Senthilkumar, R. Thirumurugan, A. Jayachitra [et al.] // PLoS One. – 2015. – № 10. – e 0118660.
- Yildirim O. May glutathione S-transferase M1 positive genotype afford protection against primary open-angle glaucoma? / O. Yildirim, N. A. Ates, L. Tamer [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 243. – P. 327–333.
- Yu Y. Association of Glutathione S transferases Polymorphisms with Glaucoma: A Meta-Analysis / Y. Yu, Y. Weng, J. Guo [et al.] // PloS One. – 2013. – Vol. 8 (1). – e 54037.

АССОЦІАЦІЯ ДЕЛЕЦІЙНИХ ПОЛІМОРФІЗМОВ ГЕНА ГЛУТАТИОН-С-ТРАНСФЕРАЗЫ У БОЛЬНИХ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРИТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

C. A. Рыков, A. V. Burdeй

Цель исследования: определение ассоциации делецийных полиморфизмов гена GST (GSTM1 и GSTT1) с развитием первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у больных из украинской популяции.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 172 больных с ПОУГ I–IV стадий, обследованных в Киевской городской клинической офтальмологической больнице «Центр микрохирургии глаза» – клинической базе кафедры офтальмологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика. Анализ делецийного полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием унифицированных тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета MedStat и статистического пакета MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba).

Результаты и их обсуждение. Выявление нулевых аллелей гена GSTM1 было отмечено у 39 % пациентов в контрольной группе, у больных ПОУГ существенное увеличение частоты делецийного полиморфизма до 50–56 % было отмечено при прогрессировании заболевания до II–IV стадий. У пациентов с IV стадией заболевания определено влияние нулевой аллели GSTM1-null на течение ПОУГ ($\chi^2=3,97$; $p=0,047$), также нулевая аллель GSTM1 в два раза увеличивала вероятность развития заболевания (OR=2,01; 95 % ДИ=1,01–4,01) у больных 4-й группы по сравнению с контролем. Нулевая аллель гена GSTT1 в контрольной группе выявлена у 31 %, увеличение частоты аллели GSTT1-null также было отмечено при II–IV стадиях ПОУГ: с 41 % до 54 %. Определены статистически значимые различия частот аллелей гена GSTT1 между контрольной группой и всеми больными ПОУГ ($\chi^2=4,43$; $p=0,03$), между контрольной и 4-й группами ($\chi^2=7,64$; $p=0,01$) и между 1-й и 4-й группами ($\chi^2=5,52$; $p=0,02$). Для делецийного полиморфизма гена GSTT1 определена ассоциация с развитием ПОУГ ($\chi^2=4,43$; $p=0,03$) при сравнении контрольной группы с данными всех больных ПОУГ (1–4-я группы). При стратификации по стадиям ПОУГ (то есть по группам больных) была определена ассоциация с развитием ПОУГ только для больных 4-й группы ($\chi^2=7,64$; $p=0,01$) по сравнению с контрольной группой.

Выводы. В результате проведенного исследования установлена ассоциация нулевой аллели гена GSTT1 с ПОУГ ($p=0,03$). Наличие аллели GSTT1-null достоверно увеличивало риск развития ПОУГ (OR=1,75; ДИ=1,04–2,96) по сравнению с контрольной группой. Наличие нулевых аллелей (GSTM1-null и GSTT1-null) делецийного полиморфизма гена GST увеличивало риск развития IV стадии ПОУГ (OR=2,01; ДИ=1,01–4,01 и OR=2,66; ДИ=1,32–5,37 соответственно) по сравнению с контрольной группой, что указывало на влияние нулевых аллелей на скорость прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы (GSTM1 i GSTT1).

ASSOCIATION OF DELETED POLYMORPHISM OF THE GLUTATHION-S-TRANSFERASE GENE WITH PRIMARY OPEN-GLASS GLAUCOMA

S. O. Rykov, A. V. Burdeй

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk
of the Ministry of Public Health of Ukraine
Kyiv, Ukraine

Aim: to determine the association of deletion polymorphisms of the GST gene (GSTM1 and GSTT1) with the development of primary open angle glaucoma (POAG) in patients from the Ukrainian population.

Materials and methods. 172 patients with POAG of stages I–IV were examined in the Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital “Eye Microsurgery Center” – the clinical base of the Department of Ophthalmology of the National Medical Academy of Postgraduate Education. Analysis of the deletion polymorphism of the GSTM1 and GSTT1 genes was carried out by real-time polymerase chain reaction using the unified test systems of TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (USA). Statistical analysis of the obtained data was carried out using the MedStat package and the MedCalc v.15.1 statistical package (MedCalc Software bvba).

Results and discussion. The detection of “zero” alleles of the GSTM1 gene was noted in 39 % of patients in the control group, in patients with POAG, a significant increase in the frequency of deletion polymorphism up to 50–56 % was observed with the progression of the disease to stage II–IV. In patients with stage IV, the influence of the GSTM1-null allele on the course of POAG ($\chi^2=3,97$, $p=0,047$) was determined, and the zero GSTM1 allele doubled the likeli-

hood of the disease ($OR=2.01$; 95 % CI=1.01–4.01) in patients of the 4th group in comparison with the control. The “zero” allele of the GSTT1 gene in the control group was detected in 31 %, the increase in the GSTT1-null allele frequency was also noted in II–IV stages of the POAG: from 41 % to 54 %. The statistically significant differences in the frequencies of alleles of the GSTT1 gene between the control group and all patients with POAG ($\chi^2=4.43$, $p=0.03$), between the control group and the 4th group ($\chi^2=7.64$, $p=0.01$) and between the 1-st and 4-th groups ($\chi^2=5.52$, $p=0.02$). For the deletion polymorphism of the GSTT1 gene, association with the development of POAG ($\chi^2=4.43$, $p=0.03$) was determined when comparing the control group with the data of all patients with POAG (1–4 groups). When stratification by stages of POAG (i.e., by groups of patients), association with the development of POAG was determined only for patients of the 4th group ($\chi^2=7.64$, $p=0.01$) in comparison with the control group.

Conclusions. As a result of the study, the association of the “zero” allele of the GSTT1 gene with POAG ($p=0.03$) was established. The presence of the allele GSTT1-null significantly increased the risk of developing POAG ($OR=1.75$, CI=1.04–2.96) compared with the control group. The presence of “null” alleles (GSTM1-null and GSTT1-null) of deletion polymorphism of the GST gene increased the risk of development of stage IV of POAG ($OR=2.01$; CI=1.01–4.01 and $OR=2.66$; CI=1.32–5.37, respectively) compared with the control group, which indicated the effect of “zero” alleles on the rate of progression of the disease.

Key words: primary open-angle glaucoma, polymorphism of the glutathione-S-transferase gene (GSTM1 i GSTT1).

Стаття надійшла до редакції 31.10.2017 р.

С. А. Рыков¹, А. Н. Сергиенко^{2,3}, К. К. Ткачук⁴, В. В. Сергиенко³

¹Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика МЗ Украины
– Киев, Украина,

²Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ Украины
– Винница, Украина,

³Медицинский центр «Офтальмологическая клиника профессора Сергиенко»
– Винница, Украина,

⁴Национальный технический университет
«Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского» МОН Украины,
Институт энергосбережения и энергоменеджмента
– Киев, Украина

УДК 617.735–007.281–089.45–06:678.83–084:615.8

ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СИЛИКОНОВОГО МАСЛА ВО ВРЕМЯ ТАМПОНАДЫ СЕТЧАТКИ

Изменения основных физико-химических свойств силиконового масла во время тампонады при проведении витреоретинальной хирургии изучены недостаточно. В статье представлено исследование 23 проб силиконового масла, аспирированных из витреальной полости глаз пациентов после завершения тампонады по поводу регматогенной и тракционной отслойки сетчатки. Средний срок нахождения силиконового масла в глазу составлял 3,5 месяца. Во всех случаях тампонады использовалось силиконовое масло Oxane (Baush&Lomb, Великобритания) с вязкостью 1300 сСт. Все пробы были стабилизированы, в результате чего получены коллоидные системы, состоящие из двух насыщенных друг другом жидких фаз – водной и масляной (прямая эмульсия). Плотность аспирированных из глаза пациентов проб определялась при температуре $20,00\pm0,05^\circ\text{C}$ пикнометрическим методом с учетом поправки на потерю веса тел в воздухе ($0,00129 \text{ г}/\text{см}^3$). Методом вискозиметрии с использованием капиллярного вискозиметра Оствальда (при температуре $20,00\pm0,05^\circ\text{C}$) определяли относительную вязкость проб, трижды калибруя вискозиметр для водных фаз по дистиллированной воде (с проверкой результатов измерения вязкости по 96 % этиловому спирту и ацетону), а вискозиметр для масляных фаз – по 100 % диметилполисилоксану (с проверкой результатов измерения вязкости по глицерину).