

С. О. Риков ¹, Л. В. Натрус ², А. В. Бурдей ¹¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
– м. Київ, Україна,² Науково-дослідний інститут експериментальної та клінічної медицини
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
– м. Київ, Україна

УДК 617.7–007.681–021.3:575

АСОЦІАТИВНИЙ ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ Ile105Val гена GSTP1 З ПЕРВИННОЮ ВІДКРИТОКУТОВОЮ ГЛАУКОМОЮ

Мета дослідження – визначити роль поліморфізму Ile105Val гена GSTP1 у розвитку первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ). Генотипування проведено на 172 хворих з ПВКГ I–IV стадій, усі пацієнти були розподілені на 4 групи: до 1-ї групи увійшли пацієнти з початковою стадією ПВКГ, до 2-ї групи – з розвинутою ПВКГ, до 3-ї групи – з подальшим прогресуванням та звуженням полів зору, відповідно, до 4-ї групи – з термінальною стадією ПВКГ. До контрольної групи було відібрано 98 пацієнтів, у жодного з яких не було діагнозу глаукома. У результаті проведеного дослідження виявлено варіабельність частоти поліморфізму Ile105Val гена GSTP1 у пацієнтів з ПВКГ. Виявлено асоціацію мутантного гомозиготного генотипу Val/Val з розвитком ПВКГ ($\chi^2=7,16$, $p=0,03$; ВШ=2,71, ВІ=117–2,54), що при стратифікації за стадією глаукоми зберігалось для III-ї та IV-ї стадій. Встановлено асоціацію алелі Val гена GSTP1 з розвитком ПВКГ при аналізі між групами “випадок-контроль” ($p=0,01$). Наявність алелі Val вірогідно збільшувала імовірність розвитку глаукоми ($\chi^2=7,6$, $p=0,01$; ВШ=1,73, ВІ=1,17–2,54), що при стратифікації за стадією глаукоми зберігалось для II-ї та III-ї стадій. Отримані дані свідчили, що роль генетичних чинників мала суттєве значення для розвитку ПВКГ, оскільки був визначений зв'язок як гомозиготного генотипу Val/Val, так і мутантної алелі Val з глаукоматозним процесом.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома, поліморфізм Ile105Val, ген GSTP1.

Гени глутатіон-S-трансферази на сучасному етапі досліджуються при розвитку різноманітних захворювань (онкологічних, преекламсії, бронхіальної астми, atopічному дерматиті та інших) [1, 2, 8, 9, 12]. Ферменти, котрі знаходяться під контролем даних генів, мають значення в реалізації в організмі механізму детоксикації другої фази ксенобіотиків. Ген GSTP1 кодує фермент р-глутатіон S-трансферази, під впливом якого відбувається перетворення шкідливих для організму речовин у неактивні сполуки [3]. Мутація гена GSTP1 rs1695 характеризується заміною нуклеотиду аденіну на гуанін (Chr.11: 67585218 on GRCh38), внаслідок чого в первинній структурі білка відбувається заміна амінокислоти ізолейцину на валін (Ile105Val). Фермент, що синтезується під дією такого мутантного гена, має знижену здатність до метаболізму канцерогенів, ксенобіотиків, сполук перекисного окиснення ліпідів [3].

На сучасному етапі досліджується зв'язок цілого ряду генів з розвитком первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) [11]. У той же час зважаючи на те, що ПВКГ є мультифакторіальним захворюванням [4], у патогенезі якого мають значення як генетичні чинники, так і ряд інших факторів, зокрема активація процесів оксидативного стресу, актуальним є визначення

зв'язку поліморфізму гена GSTP1 з розвитком даної хвороби. ПВКГ має широке розповсюдження, належить до нейродегенеративних захворювань; за прогнозами до 2020 р. очікується близько 79,6 мільйона пацієнтів з глаукомою [15]. Дослідження асоціацій генетичних поліморфізмів з конкретними захворюваннями виявило особливості проявів у залежності від популяції, що обумовлює необхідність проведення генотипування в кожних окремих етнічних групах. В Україні також спостерігається високий рівень захворюваності на ПВКГ [7], але молекулярно-генетичні дослідження знаходяться ще на початковому етапі.

Мета дослідження: визначити роль поліморфізму Ile105Val гена GSTP1 в розвитку первинної відкритокутової глаукоми.

Матеріали та методи. Генотипування проведено на 172 хворих з ПВКГ I–IV стадій, котрі знаходились на лікуванні у Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні “Центр мікрохірургії ока”, яка є базою клінічної кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Для визначення стадії захворювання використовували класифікацію первинної глаукоми А. П. Нестерова і А. Я. Буніна (1976 р.) і класифікацію периметричних змін за стадіями глаукоми [5].

Відповідно до стадії глаукоматозного процесу всі пацієнти були розподілені на 4 групи. До 1-ї групи увійшли пацієнти з початковою стадією ПВКГ, до 2-ї групи – з розвинутою ПВКГ, до 3-ї групи – з подальшим прогресуванням та звуженням полів зору, відповідно, до 4-ї групи – з термінальною стадією ПВКГ. До контрольної групи було відібрано 98 пацієнтів відповідної статі та віку, у жодного з яких не було встановлено діагноз глаукома.

Геному ДНК отримували з венозної крові шляхом фенол-хлороформної екстракції. Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етнічні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1975, з подальшими доповненнями, включаючи версію 1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти були ознайомлені з метою та завданнями дослідження.

Аналіз поліморфізму Ile105Val гена GSTP1 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). Всі етапи молекулярно-генетичних досліджень проведено автором у Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (директор – д.мед.н., проф. Натрус Л.В.). Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета MedStat і статистичного пакета MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). За величиною відношення шансів (ВШ) визначали асоціацію алелей або генотипів зі схильністю до глаукоми. Межі 95 %-го вірогідного інтервалу

(ВІ) для ВШ розраховували за методом В. Woolf [6]. Відмінності визначали статистично вірогідними при $p < 0,05$. Для перевірки вірогідності відмінностей між групами використовувався χ^2 та точний критерій Фішера.

Результати та їх обговорення. Результати генотипування поліморфізму Ile105Val гена GSTP1 наведені в табл. 1.

Як свідчили отримані дані, найбільш поширеним у контрольній групі був предковий генотип Ile/Ile, котрий зустрічався з частотою 0,57, тоді як мінорна гомозигота Val/Val мала частоту лише 0,09. Аналіз розподілу генотипів у пацієнтів з ПВКГ показав істотну різницю між хворими та пацієнтами контрольної групи. Вже в 1-й групі було відзначено збільшення частоти генотипу Val/Val до 0,16, а в 2-й групі частота даного генотипу зростала вже до 0,2. В 3-й та 4-й групах з прогресуванням захворювання спостерігалось збільшення також і частоти генотипу Val/Val до 0,25 та 0,24 відповідно. Збільшення частоти генотипу Val/Val відбувалося на тлі зменшення частоти гомозиготного генотипу Ile/Ile, тоді як частота гетерозиготного варіанту поліморфізму Ile/Val суттєво не відрізнялася в групі контролю та у пацієнтів 1–3-ї груп і коливалася в межах 0,33–0,37. Лише у хворих з термінальною стадією ПВКГ було відзначено зменшення частоти генотипу Ile/Val до 0,26.

Аналіз розподілу алелей показав, що співвідношення алелей Ile:Val склало 74:26 в контрольній групі, а в групах хворих з ПВКГ відбувалося поступове збільшення відсотку мутантної алелі Val від 34 % до 41 % та 37 % в 3-й та 4-й групах.

Для перевірки значущості відмінностей в розподілі частот генотипів і алелей поліморфізму Ile105Val гена GSTP1 між групами та ступеня їхньої асоціації з захворюванням використовували критерій χ^2 та критерій Фішера.

Таблиця 1

Розподіл генотипів і алелей поліморфізму Ile105Val гена GSTP1

GSTP1 Ile105Val		Контроль	Групи				
			1-а	2-а	3-я	4-а	
Ile/Ile	n	56	18	19	17	25	
	f	0,57	0,47	0,43	0,42	0,50	
Ile/Val	n	33	14	16	13	13	
	f	0,34	0,37	0,36	0,33	0,26	
Val/Val	n	9	6	9	10	12	
	f	0,09	0,16	0,20	0,25	0,24	
Всього по генотипах		n	98	38	44	40	50
Ile	n	145	50	54	47	63	
	f	0,74	0,66	0,61	0,59	0,63	
Val	n	51	26	34	33	37	
	f	0,26	0,34	0,39	0,41	0,37	
Всього по алелях		n	196	76	88	80	100

Примітки: f – частота; n – кількість

Таблиця 2

Значущість відмінностей у розподілі частот генотипів поліморфізму Pe105Val гена GSTP1 між контрольною групою і всіма хворими на ПБКГ (1–4-а групи) та ступінь їхньої асоціації із захворюванням

Генотипи	ПБКГ n=172	Контроль n=98	P_{Fet}	χ^2	P_{χ^2}	ВШ	$\pm 95\% \text{ BI}$
Pe/Pe	0,46	0,57	0,10	7,16	0,03	0,64	0,39–1,05
Pe/Val	0,33	0,34	0,89			0,95	0,56–1,61
Val/Val	0,22	0,09	0,01			2,71	1,25–5,89

Примітки:

P_{Fet} – значущість відмінностей між групами за Fisher exact test (two-tailed);

χ^2 – критерій ксі-квадрат за Pearson;

P_{χ^2} – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі);

ВШ – відношення шансів;

$\pm 95\% \text{ BI}$ – $\pm 95\%$ -й вірогідний інтервал для величини ВШ

Таблиця 3

Значущість відмінностей у розподілі частот алелей поліморфізму Pe105Val гена GSTP1 між контрольною групою і всіма хворими на ПБКГ (1–4-а групи) та ступінь їхньої асоціації із захворюванням

Алелі	ПБКГ n=344	Контроль n=196	χ^2	P_{χ^2}	ВШ	$\pm 95\% \text{ BI}$
Pe	0,62	0,74	7,76	0,01	0,58	0,39–0,85
Val	0,38	0,26			1,73	1,17–2,54

Примітки:

χ^2 – критерій ксі-квадрат за Pearson;

P_{χ^2} – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі);

ВШ – відношення шансів;

$\pm 95\% \text{ BI}$ – $\pm 95\%$ -й вірогідний інтервал для величини ВШ

Таблиця 4

Значущість відмінностей у розподілі частот алелей поліморфізму Pe105Val гена GSTP1 між контрольною і 2-ю групами та ступінь їхньої асоціації із захворюванням

Алелі	2-а група n=88	Контроль n=196	χ^2	P_{χ^2}	ВШ	$\pm 95\% \text{ BI}$
Pe	0,61	0,74	4,61	0,03	0,56	0,33 – 0,95
Val	0,39	0,26			1,79	1,05 – 3,06

Примітки:

χ^2 – критерій ксі-квадрат за Pearson;

P_{χ^2} – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі);

ВШ – відношення шансів;

$\pm 95\% \text{ BI}$ – $\pm 95\%$ -й вірогідний інтервал для величини ВШ

Проведений аналіз показав значущість відмінностей у розподілі генотипів між контрольною групою та групами хворих з ПБКГ ($p=0,01$), а також наявність асоціації генотипу Val/Val з розвитком ПБКГ ($\chi^2=7,16$, $p=0,03$; ВШ=2,71, BI=1,25–5,89; табл. 2).

Був встановлений зв'язок частоти мутантної алелі Val з розвитком глаукоматозного процесу ($\chi^2=7,6$, $p=0,01$; ВШ=1,73, BI=1,17–2,54; табл. 3). Збільшення частоти мутантної алелі у хворих з ПБКГ призводить до переважного синтезу ферменту глутатіон-S-трансферази з меншою активністю та, як наслідок, – інтенсифікації процесів оксидативного стресу.

Був проведений аналіз визначення ступеня асоціації поліморфізму Pe105Val гена GSTP1 та мутантної алелі Val з захворюванням для кожної групи окремо.

Для 1-ї групи відмінності в розподілі частот генотипів та алелей поліморфізму Pe105Val гена GSTP1 між контрольною групою та групою пацієнтів з ПБКГ не були статистично значущими.

У пацієнтів 2-ї групи з розвинутою ПБКГ варіабельність генотипів контрольної групи та групи хворих суттєво не відрізнялась ($\chi^2=4,23$, $p=0,12$), але був визначений зв'язок між частотою появи мутантної алелі Val та розвитком глаукоматозного процесу ($\chi^2=4,61$, $p=0,03$; ВШ=1,79, BI=1,05–3,06; табл. 4).

У 3-ї групи пацієнтів при прогресуванні ПБКГ було відзначено статистично вірогідну відмінність розподілу частот генотипів Pe105Val гена GSTP1 в порівнянні з контрольною групою ($p=0,03$) та виявлено асоціацію гомозиготного генотипу Val/Val з ПБКГ

Таблиця 5

Значущість відмінностей у розподілі частот генотипів поліморфізму Pe105Val гена GSTP1 між контрольною і 3-ю групами та ступінь їхньої асоціації із захворюванням

Генотипи	3-я група n=40	Контроль n=98	P_{Fet}	χ^2	P_{χ^2}	ВШ	$\pm 95\% BI$
Pe/Pe	0,42	0,57	0,13	6,32	0,04	0,55	0,26–1,17
Pe/Val	0,33	0,34	1,00			0,95	0,43–2,08
Val/Val	0,25	0,09	0,03			3,30	1,22–8,88

Примітки:

P_{Fet} – значущість відмінностей між групами за Fisher exact test (two-tailed);

χ^2 – критерій ксі-квадрат за Pearson;

P_{χ^2} – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі);

ВШ – відношення шансів;

$\pm 95\% BI$ – $\pm 95\%$ -й вірогідний інтервал для величини ВШ

Таблиця 6

Значущість відмінностей у розподілі частот алелей поліморфізму Pe105Val гена GSTP1 між контрольною і 3-ю групами та ступінь їхньої асоціації із захворюванням

Алелі	3-я група n=80	Контроль n=196	χ^2	P_{χ^2}	ВШ	$\pm 95\% BI$
Pe	0,59	0,74	6,22	0,01	0,50	0,29–0,87
Val	0,41	0,26			2,00	1,15–3,45

Примітки:

χ^2 – критерій ксі-квадрат за Pearson;

P_{χ^2} – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі);

ВШ – відношення шансів;

$\pm 95\% BI$ – $\pm 95\%$ -й вірогідний інтервал для величини ВШ

Таблиця 7

Значущість відмінностей у розподілі частот генотипів поліморфізму Pe105Val гена GSTP1 між контрольною і 4-ю групами та ступінь їхньої асоціації із захворюванням

Генотипи	4-а група n=50	Контроль n=98	P_{Fet}	χ^2	P_{χ^2}	ВШ	$\pm 95\% BI$
Pe/Pe	0,50	0,57	1,00	6,05	0,048	0,99	0,48–2,02
Pe/Val	0,26	0,34	0,70			0,83	0,38–1,79
Val/Val	0,24	0,09	0,01			3,71	1,43–9,63

Примітки:

P_{Fet} – значущість відмінностей між групами за Fisher exact test (two-tailed);

χ^2 – критерій ксі-квадрат за Pearson;

P_{χ^2} – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі);

ВШ – відношення шансів;

$\pm 95\% BI$ – $\pm 95\%$ -й вірогідний інтервал для величини ВШ

($\chi^2=6,32$, $p=0,04$; ВШ=3,30, BI=1,22–8,88; табл. 5). Також було встановлено асоціацію мутантної алелі Val з захворюванням на ПБКГ ($\chi^2=6,22$, $p=0,01$; ВШ=2,00, BI=1,15–3,45; табл. 6).

У пацієнтів 4-ї групи статистично значимі відмінності були відзначені тільки для поліморфних варіантів генотипів Pe105Val гена GSTP1 ($p=0,01$) та визначено асоціацію генотипу Val/Val з розвитком захворювання ($\chi^2=6,052$, $p=0,048$; ВШ=3,71, BI=1,43–9,63; табл. 7), тоді як алель Val при термінальній стадії ПБКГ асоціативно-го зв'язку з захворюванням не мала ($\chi^2=3,82$; $p=0,06$).

Ген GSTP1 кодує один із основних ферментів другої фази детоксикації ксенобіотиків, що забезпечує зменшення шкідливих речовин, в тому числі і продуктів вільно-радикального окиснення, котрі мають ушко-

джуочу дію [3]. Заміна амінокислоти ізолейцину на валін у первинній структурі ферменту внаслідок заміни аденіну на гуанін у структурі гена призводить до активації оксидативного стресу, імовірна роль якого в патогенезі глаукоматозного процесу наведена на рисунку.

На даному етапі ПБКГ визначають як мультифакторіальне захворювання, в генезі якого беруть участь як генетичні чинники, так і ряд порушень, котрі відбуваються внаслідок дії екзогенних та ендогенних факторів, як то: ендотеліальна дисфункція, активація процесів вільнорадикального окиснення, мітохондріальна дисфункція та інші [10, 11, 13, 14]. Отримані нами дані свідчили, що роль генетичних чинників має суттєве значення для розвитку ПБКГ, оскільки був визначений зв'язок як гомозиготного генотипу Val/Val, так і мутантної алелі

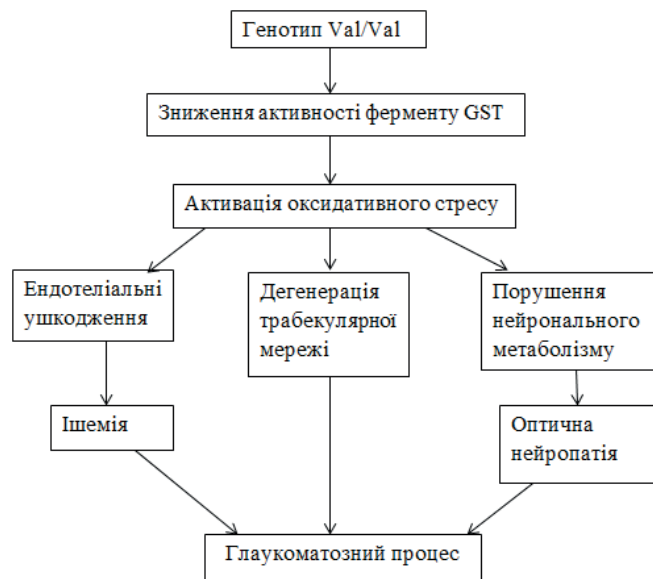


Рис. Роль мутантного гомозиготного генотипу Val/Val гена GSTP1 у патогенезі розвитку ПВКГ

Val з глаукоматозним процесом. Стратифікація за стадією глаукоматозного процесу показала, що асоціація з захворюванням зберігається для розподілу генотипів у 3-й та 4-й групах та алелей – у 2-й та 3-й.

Висновки

1. У результаті проведеного дослідження виявлено варіабельність частоти поліморфізму Ile105Val гена GSTP1 у пацієнтів з ПВКГ.

2. При дослідженні поліморфізму Ile105Val гена GSTP1 виявлено асоціацію мутантного гомозиготного генотипу Val/Val з розвитком ПВКГ ($\chi^2=7,16$, $p=0,03$; ВШ=2,71, ВІ=117–2,54), що при стратифікації за стадією глаукоми зберігалось для 3-ї та 4-ї стадій.

3. Встановлено асоціацію алелі Val гена GSTP1 з розвитком ПВКГ при аналізі між групами “випадок–контроль” ($p=0,01$). Наявність алелі Val вірогідно збільшувала імовірність розвитку глаукоми ($\chi^2=7,6$, $p=0,01$; ВШ=1,73, ВІ=1,17–2,54), що при стратифікації за стадією глаукоми зберігалось для 2-ї та 3-ї стадій.

Література

1. Дедков А. А. Анализ полиморфизма гена глутатион-S-трансферазы (Ile105Val) GSTP1 при атопическом дерматите у детей / А. А. Дедков, А. Д Богомазов // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 44, № 1.3 – С. 418–424.
2. Знаменская Т. К. Ассоциации между полиморфизмом GSTT1, GSTM1, GSTP1 генов у индивидуумов и склонностью их к отдельным заболеваниям / Т. К. Знаменская, О. М. Ковалева, В. И. Похилько [и др.] // Перинатология и педиатрия. – 2012. – № 3 (51). – С. 66–70.
3. Леготкина Л. Р. Диагностическое значение исследования генов GSTP1, GSTT1, GSTM1 / Л. Р. Ле-

готкина, А. Б. Лопатина // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 2, № 9. – С. 35–38.

4. Нестеров А. П. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы: какая концепция более правомерна? / А. П. Нестеров // Офтальмологические ведомости. – 2008. – Т. 1, № 4. – С. 63–67.
5. Нестеров А. П. Глаукома / А. П. Нестеров – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2008. – 360 с.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва – М.: “Медиа Сфера”. – 2002. – 312 с.
7. Сердюк В. М. Клініко-експериментальне обґрунтування нейропротекції в комплексі лікування хворих на первинну відкритокутову глаукому: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.18– “Офтальмологія” / В. М. Сердюк. – Донецьк, 2014. – 314 с.
8. Ступко Е. Е. Полиморфизм генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 у женщин с миомой матки / Е. Е. Ступко, С. С. Шулунов, В. А. Шенин [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6–2 (76). – С. 63–66.
9. Хоченкова Ю. А. Анализ однонуклеотидного полиморфизма генов GSTP1 и ABCB1 у детей, страдающих саркомами мягких тканей и костей / Ю. А. Хоченкова, Р. Н. Гейдаров, Е. Е. Фесенко [и др.] // Экспериментальная онкология. – 2012. – № 4. – С. 66–69.
10. Emam W. A. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to high-tension primary open-angle glaucoma in Egyptian cohort / W. A. Emam, H. E. Zidan, B. E. Abdulhalim [et al.] // Mol Vis. – 2014. – Vol. 20. – P. 804–811.
11. Fingert J. H. Primary open-angle glaucoma genes / J. H. Fingert // Eye (Lond). – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 587–595.
12. Gao H. Effects of GSTP1 and GPX1 Polymorphisms on the Risk of Preeclampsia in Chinese Han Women / H. Gao, C. Liu, P. Lin [et al.] // Cell Physiol Biochem. – 2016. – Vol. 39. – P. 2025–2032.
13. Kwon Y. H. Primary Open-Angle Glaucoma / Y. H. Kwon, J. H. Fingert, M. H. Kuehn, W. L. Alward. // Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1113–1124.
14. Pinazo-Durán M. D. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes / M. D. Pinazo-Durán, R. Gallego-Pinazo, J. J. García-Medina [et al.] // Clinical Intervention in Aging. – 2014. – Vol. 9. – P. 637–652.
15. Yoko A. I. Genetics and environmental stress factor contributions to anterior segment malformations and glaucoma / A. I. Yoko, M. A. Walter // Glaucoma – Basic and Clinical Aspects. – 2013. – URL: <https://www.intechopen.com/books/glaucoma-basic-and-clinical-aspects/ngenetics-and-environmental-stress-factor-contributions-to-anterior-segment-malformations-and-glaucoma>.

АССОЦИАТИВНАЯ СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА Ile105Val ГЕНА GSTP1 С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

С. А. Рыков, Л. В. Натрус, А. В. Бурдей

Цель исследования – установить роль полиморфизма Ile105Val гена GSTP1 в развитии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Генотипирование проведено на 172 больных с ПОУГ I–IV стадий, все пациенты были распределены на 4 группы: в 1-ю группу вошли пациенты с начальной стадией ПОУГ, во 2-ю группу – с развившейся ПОУГ, в 3-ю группу – с дальнейшим прогрессированием и сужением поля зрения, в 4-ю группу – с терминальной стадией ПОУГ. В контрольную группу были отобраны 98 пациентов без диагноза глаукома. Анализ полиморфизма Ile105Val гена GSTP1 осуществляли методом полимеразной цепной реакции с помощью унифицированных тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). В результате проведенного исследования выявлена вариабельность частоты полиморфизма Ile105Val гена GSTP1 у пациентов с ПОУГ. Выявлена также ассоциация мутантного гомозиготного генотипа Val/Val с развитием ПОУГ ($\chi^2=7,16$, $p=0,03$; ОШ=2,71, ДИ=1,17–2,54), что при стратификации по стадиям глаукомы сохранялось для 3-й и 4-й стадий. Установлена ассоциация аллели Val гена GSTP1 с развитием ПОУГ при анализе между группами “случай–контроль” ($p=0,01$). Наличие аллели Val значимо увеличивало вероятность развития глаукомы ($\chi^2=7,6$, $p=0,01$; ОШ=1,73, ДИ=1,17–2,54), что при стратификации по стадиям глаукомы сохранялось для 2-й и 3-й стадий. Полученные данные показали, что роль генетических факторов имеет существенное значение для развития ПОУГ, так как была установлена связь как гомозиготного генотипа Val/Val, так и мутантной аллели Val с глаукоматозным процессом.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, полиморфизм Ile105Val, ген GSTP1.

ASSOCIATION OF Ile105Val POLYMORPHISM OF GSTP1 GENE WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

S. O. Rykov¹, L. V. Natrus², A. V. Burdey¹

¹ National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk
Kyiv, Ukraine,

² Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine

Introduction. The GSTP1 gene encodes the p-glutathione S-transferase, which influence on transformation of harmful substances into inactive compounds in the body. The mutation of the GSTP1 gene is characterized by the replacement of the adenine nucleotide with guanine, resulting in a change in the amino acid isoleucine to valine in the primary protein structure. Primary open-angle glaucoma (POAG) is a multifactorial disease in which the genetic factors are also important in the pathogenesis.

The purpose of research – to determine the role of Ile105Val polymorphism of GSTP1 gene in the development of primary open-angle glaucoma.

Materials and methods. The genotyping was carried out on 172 patients with POAG in I–IV stages, all patients were divided into 4 groups: the first group included patients with the initial stage of the POAG, the 2nd group – with developed POAG, the 3rd group – with POAG progression and narrowing of the field of vision, the 4th group – with the terminal stage of POAG and development of blindness. 98 patients were selected to the control group, none of which had a diagnosis of “glaucoma”. Analysis of the Ile105Val polymorphism of GSTP1 gene was made by polymerase chain reaction method with TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (US) test systems. Statistical analysis of the data was used with package MedStat and MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba).

Results. The variable frequency of the Ile105Val polymorphism of GSTP1 gene was found in patients with POAG. The association of the mutant homozygous Val / Val genotype with the development of POAG was detected in the investigation of Ile105Val polymorphism of GSTP1 gene ($\chi^2=7.16$, $p=0.03$; OR=2.71, CI=1.17–2.54), this link kept for the 3rd and 4th stages of stratified glaucoma by the stages. The association of Val allele of the GSTP1 gene with the development of POAG was established in the analysis between the “case-control” groups ($p=0.01$). The presence of Val allele apparently increased the probability of glaucoma ($\chi^2=7.6$, $p=0.01$; OR=1.73, CI=1.17–2.54), mainly for the 2nd and 3rd stages of glaucoma.

Conclusion. Our data showed the role of genetic factors for the development of POAG, the link between homozygous Val / Val genotype and Val mutant allele with the glaucomatous process was defined.

Key words: primary open-angle glaucoma, Ile105Val polymorphism, GSTP1 gene.

Стаття надійшла до редакції 26.01.2018 р.