

Малачкова Н. В., канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри очних хвороб
Веретельник С. П., асистент кафедри очних хвороб

*Кафедра очних хвороб Вінницького національного медичного університету
ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна*

Ступінь асоціації сполучень генотипів поліморфізмів rs2745599 і rs984253 гена FOXC1 та rs35934224 гена TXNRD2 з первинною відкритокутовою глаукомою та їх вплив на розвиток захворювання

Актуальність. Сьогодні вже не викликає сумнівів те, що первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) – тяжке мультифакторіальне захворювання, зумовлене численними генетичними та епігенетичними чинниками [1, 2, 3, 4, 5]. У нещодавньому огляді було показано, що генетичні та геномні дослідження, включаючи вивчення геномної асоціації (GWAS), призвели до відкриття 16 нових геномних регіонів, що сприяють ПВКГ [6, 7]. Останні наукові дослідження довели вплив сполучень поліморфних генотипів та нерівноважне зчеплення алелей генів, що мають відношення до розвитку ПВКГ [8, 9].

Мета дослідження – визначення впливу сполучень генотипів поліморфізмів rs35934224 гена TXNRD2, rs2745599 і rs984253 гена FOXC1 на розвиток ПВКГ і ступінь їх асоціації із захворюванням.

Матеріал та методи. Проведено дослідження 93 хворих (185 очей) з ПВКГ I–IV стадії та 89 добровольців (178 очей), у яких не було встановлено будь-якої глаукоми, що ввійшли в контрольну групу. Хворих було розподілено на 4 групи відповідно до ступеня периметричних змін (Nesterov A. P., 2008). Усім хворим виконано візометрію, комп'ютерну периметрію, тонометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, гоніоскопію, кератопахиметрію, оптичну когерентну томографію зорового нерва. Аналіз поліморфізмів rs35934224 гена TXNRD2, rs2745599 і rs984253 гена FOXC1 проведено методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі в автоматичному ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). На першому етапі дослідження проводили виділення геномної ДНК з цільної венозної крові з використанням стандартних реактивів PureLink® Genomic DNA Kit For purification of genomic DNA, виробник INVITROGEN (США). Аналіз поліморфізму здійснено з використанням уніфікованих тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США).

Результати. Сполучення генотипів C/C*A/A*T/A підвищувало шанси розвитку ПБКГ порівняно з контролем у 2,8 раза (відношення шансів (ВШ) = 2,775; 95 % ДІ = 1,532–5,021). Чотири сполучення генотипів C/C*A/A*T/T, C/C*G/A*T/T, C/C*G/G*T/T і C/T*G/A*T/T показали вірогідний протективний вплив на ПБКГ та суттєво знижували шанси розвитку ПБКГ. Максимальна сила зв'язку була визначена для сполучення генотипів C/C*G/G*T/T, яке у 7,7 раза зменшувало шанси розвитку ПБКГ (ВШ = 0,132; 95 % ДІ = 0,044–0,383). Сполучення генотипів C/T*G/A*T/T зменшувало шанси у 6,7 раза (ВШ = 0,157; 95 % ДІ = 0,035–0,697), а сполучення генотипів C/C*A/A*T/T і C/C*G/A*T/T – у 3,8 раза для обох випадків (ВШ = 0,263; 95 % ДІ = 0,101–0,685).

Висновки. Встановлено, що асоціацію з ПБКГ мав генотип C/T*A/A*T/A як при порівнянні контролю зі всіма хворими, так і при стратифікації – з 1-ю, 2-ю і 3-ю групами хворих. Ризик виникнення ПБКГ у носіїв сполучення генотипів C/T*A/A*T/A збільшено у 2,8 раза ($p < 0,001$). У цьому сполученні два поліморфізми мали гетерозиготні генотипи (rs35934224 – C/T, rs984253 – T/A), а генотип rs2745599 – мутантну гомозиготу A/A. Для прогресування захворювання до II стадії мало значення також сполучення генотипів C/C*G/A*T/A, яке збільшує ризик розвитку II стадії ПБКГ у 2,9 раза ($p < 0,01$) порівняно з контролем. Ризик як загалом ПБКГ, так і розвитку IV стадії підвищувала наявність сполучень трьох мінорних генотипів T/T*A/A*A/A, яке спостерігалось тільки у хворих з ПБКГ (при II стадії $f = 0,025$, при III стадії – $f = 0,036$, а при IV – $f = 0,071$). На наш погляд, це свідчило на користь висунутої робочої гіпотези дослідження та підтвердило, що чим більше в сполученні генотипів мутантних алелей, тим сильніше такий генотип впливає на розвиток ПБКГ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Нестеров А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 360 с.
Nesterov AP. [Glaucoma]. Moscow; 2008. (in Russian).
2. Ojha P, Wiggs JL, Pasquale LR. The genetics of intraocular pressure. *Semin Ophthalmol.* 2013 Sep–Nov;28(5–6):301–5. <https://doi.org/10.3109/08820538.2013.825291>
3. Cook C. Glaucoma in Africa: size of the problem and possible solutions. *J. Glaucoma.* 2009;18(2):124–8.
4. Gong G, Kosoko-Lasaki O, Haynatzki GR, Wilson MR. Genetic dissection of myocilin glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2004 Apr 1;13 Spec No 1:R91–102. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh074>
5. Gong G, Kosoko-Lasaki S, Haynatzki G, Lynch HT, Lynch JA, Wilson MR. Inherited, familial and sporadic primary open-angle glaucoma. *J Natl Med Assoc.* 2007 May;99(5):559–63.
6. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2017 Aug 1;26(R1):R21–R27. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx184>
7. van der Merwe EL, Kidson SH. Wholemount imaging reveals abnormalities of the aqueous outflow pathway and corneal vascularity in Foxc1 and Bmp4 heterozygous mice. *Exp Eye Res.* 2016 May;146:293–303. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.04.003>

-
8. Bailey JN, Loomis SJ, Kang JH, Allingham RR, Gharahkhani P, Khor CC, et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open angle glaucoma. *Nat Genet.* 2016 Feb;48(2):189–94. <https://doi.org/10.1038/ng.3482>
9. Park S, Jamshidi Y, Vaideanu D, Fraser S, Sowden JC. Common TGF β 2, BMP4, and FOXC1 variants are not associated with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis.* 2012;18:1526–39.

Отримано 07.04.2019 р.