

АНОТАЦІЯ

Бурдей А.В. Діагностична значимість делеційного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (*GSTM1* і *GSTT1*) у розвитку та прогресуванні первинної відкритокутової глаукоми. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». - Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності діагностики та прогнозування розвитку і прогресування первинної відкритокутової глаукоми шляхом визначення діагностичної значимості делеційного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (*GSTM1* і *GSTT1*) у хворих з української популяції.

ПВКГ складає приблизно 50% випадків всіх глауком, та є однією з головних причин слабкості та сліпоти серед дорослого населення. За попередніми оцінками, ПВКГ може стати причиною необоротної сліпоти для 80 мільйонів чоловік у всьому світі до 2020 року. За прогнозами число людей з ПВКГ у світі збільшиться до 52,68 млн. в 2020 році і 79,76 млн. в 2040.

Останнім часом доведено, що інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів та окисний стрес є невід'ємним компонентом нейродегенерації та апоптозу гангліозних клітин сітківки. Існують захисні механізми протидії окисного пошкодження, до яких відноситься каталаза, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази і глутатіон-S-трансферази (*GST*), які є мультігенним сімейством ферментів, що відіграють важливу роль в системі антиоксидантного захисту, в процесах детоксикації та ліквідації ксенобіотиків, в тому числі канцерогенів, окислювачів, токсинів та лікарських засобів. Регуляцію синтезу глутатіон-S-трансферази забезпечують гени *GSTM1* [MIM: 138350], *GSTM2* [MIM: 138380], *GSTM3* [MIM: 138390], *GSTM4* [MIM: 138333] та *GSTM5* [MIM: 138385], а також два псевдогени (*GSTM1P* і *GSTM3P*).

В розділі 1 представлені та проаналізовані дані сучасної вітчизняної та закордонної літератури про етіологію, патогенез, фактори ризику, клінічні прояви та класифікації ПВКГ.

В розділі 2 викладено дизайн дослідження, матеріал і методи

загальноклінічних, офтальмологічних, молекулярно-генетичних і статистичних досліджень.

В розділі 3 представлена клінічна характеристика пацієнтів, залучених у дослідження. Описаний протокол обстеження хворих з ПВКГ, а також розподіл хворих за стадіями ПВКГ і рангом ВОТ. Для узагальнення даних по швидкості розвитку патологічного процесу пацієнти були ранжирувані по двом показникам: швидкості розвитку патологічного процесу за стадіями (стадія/рік життя) та швидкістю прогресування за стадіями (стадія/рік хвороби). Розрахунок показників у групах хворих (по стадіях ПВКГ) показав їх прогресивне збільшення з підвищенням стадії патологічного процесу. Це дозволило вважати використання цих показників обґрунтованим та доцільним для подальшого аналізу ролі генетичних чинників у розвитку ПВКГ.

В розділі 4 наводяться дані щодо розподілу генотипів та зв'язку поліморфізмів гену *GSTP1* Ile105Val з розвитком ПВКГ. Встановлено, що частоти поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* у пацієнтів з ПВКГ варіюють в залежності від стадії. Виявлено асоціацію мутантного гомозиготного генотипу Val/Val поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* з розвитком ПВКГ як за загальною ($\chi^2=7,16$; $p_{(\chi^2)}=0,03$; ВШ=2,71, ВІ=1,17-2,54), так і за рецесивною ($\chi^2=6,71$; $p_{(\chi^2)}=0,01$; ВШ=2,71; 95% ВІ 1,25-5,89) моделями, що при стратифікації за стадією глаукоми зберігалось для 3-ї та 4-й стадій. Встановлено асоціацію мутантної алелі Val гена *GSTP1* з розвитком ПВКГ ($\chi^2=7,6$; $p_{(\chi^2)}=0,01$): наявність алелі Val вірогідно збільшувала імовірність розвитку глаукоми (ВШ=1,73; ВІ=1,17-2,54), що при стратифікації за стадією глаукоми зберігалось для 2-ї та 3-й стадій. Предковий генотип Ile/Ile та алель Ile мали протективний ефект у відношенні до розвитку ПВКГ, та знижував шанси її розвитку, відповідно, у 1,6 (ВШ=0,64; 95% ВІ 0,39-1,05) та у 1,7 рази (ВШ=0,58; 95% ВІ 0,39-0,85). До гендерних особливостей можна було віднести наявність значущої різниці розподілу алелей ($\chi^2=6,44$; $p_{(\chi^2)}=0,04$) у жінок: у носійок алелі Val шанси розвитку ПВКГ були збільшені у 1,65 рази при порівнянні з жінками контрольної групи. Поліморфізм Ile105Val гена *GSTP1* серед всіх вивчених показників розвитку ПВКГ мав вплив на ранг ВОТ ($H=8,35$; $p=0,015$), а саме у

хворих з 3-м рангом ВОТ частіше зустрічався мінорний генотип Val/Val (у 1,7 рази) і рідше генотип Ile/Ile (у 1,4 рази; $\chi^2=14,88$; $p_{(\chi^2)}=0,005$).

В розділі 5 наводяться дані щодо розподілу генотипів та зв'язку делеційних поліморфізмів генів *GSTM1* та *GSTT1* з розвитком та клінічними проявами ПБКГ. Встановлено асоціацію «нульової» алелі гена *GSTT1-null* з ПБКГ ($p_{(\chi^2)}=0,03$). Подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null*GSTT1-null*) у 7,2 рази збільшував ймовірність розвитку ПБКГ (ВШ=7,21; 95 % ВІ=2,97-17,48) у порівнянні з контролем, особливо у хворих з III та IV стадіями. «Напівнульові» генотипи (*GSTM1+*GSTT1-null* та *GSTM1-null* GSTT1+*) мали протекторну дію, оскільки зменшували ризик розвитку ПБКГ, відповідно, у 2,4 рази (ВШ=0,41; 95 % ВІ=0,21-0,78) та у 2,1 рази (ВШ=0,47; 95 % ВІ=0,27-0,83). Подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null*GSTT1-null*) у 4,9 рази збільшував ймовірність розвитку IV стадії захворювання (ВШ=4,92; 95 % ВІ=1,75-13,84) у порівнянні з I стадією та у 2,8 рази (ВШ=2,77; 95 % ВІ=1,15-6,67) у порівнянні з II стадією.

Розділ 6 присвячений дослідженню розподілу поліморфних генотипів генів *GSTP1*, *GSTM1* і *GSTT1* та їх зв'язок з ПБКГ. Виявлені вірогідні відмінності частот комбінацій генотипів генів глутатіон-S-трансферази *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* між контрольною групою та всіма групами пацієнтів з ПБКГ ($\chi^2=54,68$, $p=0,00E-01$). Встановлено, що генотипом ризику розвитку I стадії ПБКГ виявився *GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*GSTT1+*, наявність якого збільшувала ризик у 15 разів. У носіїв генотипу *Ile/Ile*GSTM1-null*GSTT1-null* ризик розвитку ПБКГ II стадії був у 5,1 рази, III стадії – у 6,6 рази та IV стадії – у 13 разів більшим у порівнянні з контролем. Наявність предкового генотипу *GSTP1(Ile/Ile)* у сполученні з обома або хоча б з однією повноцінною (не «нульовою») алеллю генів *GSTM1* або *GSTT1* мало протективний ефект у відношенні прогресування ПБКГ.

Розділ 7 присвячено дослідженню прогнозування розвитку та прогресування ПБКГ. В даному розділі з використанням регресійного аналізу був розроблений алгоритм прогнозування віку початкових клінічних проявів ПБКГ та швидкості розвитку ПБКГ при первинному зверненні пацієнта. Для

практичного використання запропоновані моделі прогнозування віку пацієнта (з урахуванням генотипу і статі), в якому слід очікувати розвиток I стадії ПБКГ та швидкості прогресування, якщо глаукома вже є.

Розділ 8 присвячено аналізу та узагальненню результатів дослідження. Детально проаналізовано отримані результати дослідження, проведено їх порівняння з результатами відомих сучасних досліджень з теми дисертації.

В дисертації 8 висновків, які відображають основні отримані наукові результати та практичні рекомендації.

Список використаних джерел включає в себе 288 вітчизняних і закордонних праць.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені знання про клінічний перебіг ПБКГ: встановлено, що зростання тривалості захворювання відповідно до стадій ПБКГ склало від 0 до чотирьох років ($N=10869$; $p=0,00E-01$). Запропоновані показники швидкості розвитку ($ШР_{ПБКГ}$) за стадіями (стадія/рік життя) та швидкості прогресування ($ШП_{ПБКГ}$) (стадія/рік хвороби) прогресивно збільшувалися за стадіями глаукоми ($p<0,05$). $ШП_{ПБКГ}$ мав значущий вплив на стадію ПБКГ ($F=21,1$; $p=2,16E-11$).

Вперше у хворих з української популяції виявлено асоціацію мутантного гомозиготного генотипу Val/Val поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* з розвитком ПБКГ як за загальною ($p=0,03$), так і за рецесивною ($p=0,01$) моделями, що при стратифікації за стадією глаукоми зберігалось для III та IV стадій. Мутантна алель Val мала асоціацію з розвитком ПБКГ ($p=0,01$), що при стратифікації за стадією глаукоми зберігалось для II та III стадій. Характер асоціації мав гендерні розбіжності: у жінок-носієнок алелі Val шанси розвитку ПБКГ були збільшені у 1,65 рази при порівнянні з жінками контрольної групи ($p=0,04$).

Вперше у хворих з української популяції встановлено асоціацію «нульової» алелі гена *GSTT1-null* з ПБКГ ($p=0,03$), для «нульової» алелі гена *GSTM1-null* така асоціація не встановлена. Обидві «нульові» алелі (*GSTM1-null* або *GSTT1-null*) збільшували ризик розвитку IV стадії ПБКГ ($p<0,05$). Закономірністю розвитку ПБКГ було збільшення частоти подвійного

«нульового» генотипу (*GSTM1-null*GSTT1-null*), особливо, у хворих з III та IV стадіями ($p < 0,05$). Подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null*GSTT1-null*) збільшував ризик розвитку ПБКГ у сім разів ($p = 0,0E-01$).

Вперше у хворих з української популяції виявлені вірогідні відмінності частот комбінацій генотипів *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* у хворих на ПБКГ у порівнянні з контролем ($p = 0,00E-01$). Генотип *GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*GSTT1+* збільшував ризик розвитку I стадії у 15 разів. Генотип *GSTP1Ile/Ile*GSTM1-null*GSTT1-null* збільшував ризик розвитку II стадії у 5,1 рази, III стадії – у 6,6 рази та IV стадії – у 13 разів. Розподіл сполучень всіх трьох генотипів мав достеменний вплив на тривалість захворювання, стадію, ранг та величину ВОТ (для всіх показників $p < 0,05$).

Вперше показано, що найбільше значення у прогнозуванні швидкості розвитку та прогресування ПБКГ мали: «*GSTT1*» > «*GSTP1*» > «*GSTM1*». Обґрунтована необхідність визначення генотипів ризику на етапі, коли у пацієнта відсутні початкові ознаки захворювання (при проведенні профілактичних оглядів, виявленні спадкової схильності тощо).

Практична значимість отриманих результатів. Для розробки індивідуального прогнозу має значення наявність у носіїв мутантного генотипу Val/Val поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* (підвищений у 2,7 рази) та мутантної алелі Val (у 1,7 рази). Також наявність алелі *GSTT1-null* збільшує ризик розвитку ПБКГ (у 1,75 рази), а наявність «нульових» алелей (*GSTM1-null* або *GSTT1-null*) збільшує ризик розвитку IV стадії ПБКГ (відповідно, у 2,0 та у 2,7 рази). Подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null*GSTT1-null*) у 7,2 рази збільшує ризик розвитку ПБКГ, а розвиток IV стадії – у 4,9 рази у порівнянні з I стадією та у 2,8 рази у порівнянні з II стадією. Генотипом ризику розвитку I стадії ПБКГ є *GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*GSTT1+*, наявність якого збільшує ризик у 15 разів. Генотип *GSTP1Ile/Ile*GSTM1-null*GSTT1-null* пов'язаний з прогресією ПБКГ: для носіїв цього генотипу ризик розвитку ПБКГ II стадії був у 5,1 рази, III стадії – у 6,6 рази та IV стадії – у 13 разів більшим у порівнянні з контролем. Вперше розроблена оригінальна модель прогнозування віку пацієнта (з урахуванням генотипу і статі), в якому слід очікувати розвиток I

стадії ПВКГ та швидкості прогресування, якщо глаукома вже є (тобто через скільки років розів'ється певна стадія ПВКГ, або, навпаки, – яка стадія ПВКГ буде через певний період часу). Розрахована таблиця відповідності для всіх можливих варіантів генотипу віку розвитку ПВКГ.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома, діагностика, прогнозування, розвиток, прогресування, поліморфізм генів глутатіон-S-трансферази.

ANNOTATION

Burdei A.V. Diagnostic significance of glutathione-S-transferase (*GSTM1* and *GSTT1*) deletion polymorphisms in the development and progression of primary open-angle glaucoma. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 - "Healthcare" in the specialty 222 - "Medicine" - Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to increase the efficiency of diagnosis and prediction of development and progression of primary open-angle glaucoma by determining the diagnostic significance of glutathione-S-transferase gene (*GSTM1* and *GSTT1*) deletion polymorphisms in patients from the Ukrainian population.

POAG accounts for approximately 50% of all cases of glaucoma, and is one of the main causes of weakness and blindness among the adult population. According to preliminary estimates POAG could cause irreversible blindness for 80 million people worldwide by 2020. The number of people with POAG in the world is projected to increase to 52.68 million in 2020 and 79.76 million in 2040.

Recently, it has been proved that intensification of lipid peroxidation and oxidative stress is an integral component of neurodegeneration and apoptosis of retinal ganglion cells. On the other hand, there are protective mechanisms for oxidative damage, which include catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase (*GST*), which are a multifactorial family of enzymes that play an important role in the antioxidant defense system, in the processes of detoxification and elimination

of xenobiotics, including carcinogens, oxidizing agents, toxins and drugs. The regulation of the synthesis of glutathione-S-transferase provides genes whose polymorphisms are described in the published results of domestic and foreign studies. The gene cluster encoded in the 1p13.3 loop contains 5 genes: *GSTM1* [MIM: 138350], *GSTM2* [MIM: 138380], *GSTM3* [MIM: 138390], *GSTM4* [MIM: 138333], and *GSTM5* [MIM: 138385] as well as two pseudogenes (*GSTM1P* and *GSTM3P*).

Chapter 1 presents and analyzes in detail the current domestic and foreign literature on the etiology, pathogenesis, risk factors, clinical manifestations and classifications of POAG.

Chapter 2 presents the design of the study, material and methods of general clinical, ophthalmological, molecular genetic and statistical studies.

Chapter 3 presents the clinical characteristics of the patients involved in the study. The protocol of examination of patients with POAG, as well as the distribution of patients by stages of POAG and IOP rank is described. To summarize the data on the rate of development of the pathological process, patients were ranked according to two indicators: the rate of development of the pathological process by stages (stage / year of life) and the rate of progression by stages (stage / year of disease). The calculation of indicators in groups of patients (by stages of POAG) showed their progressive increase with increasing stage of the pathological process. This allowed us to consider the use of these indicators reasonable and appropriate for further analysis of the role of genetic factors in the development of POAG.

Chapter 4 provides data on the distribution of genotypes and the association of *GSTP1* Ile105Val gene polymorphisms with the development of POAG. It was found that the frequencies of Ile105Val polymorphism of the *GSTP1* gene in patients with POAG vary depending on the stage. The association of the mutant homozygous Val / Val genotype of the Ile105Val polymorphism of the *GSTP1* gene with the development of POAG was revealed as a total ($\chi^2 = 7.16$; $p(\chi^2) = 0.03$; OR = 2.71, BI = 1.17-2.54) and recessive ($\chi^2 = 6.71$; $p(\chi^2) = 0.01$; OR = 2.71; 95% BI 1.25-5.89) models, which during stratification by glaucoma stage was preserved for the 3rd and the 4th stage. The association of the mutant Val allele of the *GSTP1* gene with the development of POAG ($\chi^2 = 7.6$; $p(\chi^2) = 0.01$) was established: the presence of the

Val allele probably increased the probability of glaucoma (OR = 1.73; BI = 1.17-2, 54), which during stratification by glaucoma stage was preserved for the 2nd and 3rd stages. The ancestral genotype Ile / Ile and the Ile allele had a protective effect against the development of POAG, and reduced the chances of its development, respectively, in 1.6 (OR = 0.64; 95% BI 0.39-1.05) and in 1,7 times (OR = 0.58; 95% BI 0.39-0.85). Gender features included a significant difference in the distribution of alleles ($\chi^2 = 6.44$; $p (\chi^2) = 0.04$) in women: in carriers of the allele Val, the chances of developing POAG were increased 1.65 times compared with women in the control group . Polymorphism of Ile105Val of the *GSTP1* gene among all studied indicators of development of POAG had influence on rank IOP ($H = 8.35$; $p = 0.015$), namely at patients with the 3rd rank IOP the minor genotype Val / Val more often met (in 1.7 times) and less often the Ile / Ile genotype (1.4 times; $\chi^2 = 14.88$; $p (\chi^2) = 0.005$).

Chapter 5 provides data on the distribution of genotypes and the association of deletion polymorphisms of the *GSTM1* and *GSTT1* genes with the development and clinical manifestations of POAG. The association of the "zero" allele of the *GSTT1-null* gene with POAG ($p (\chi^2) = 0.03$) was established. The double "zero" genotype (*GSTM1-null*GSTT1-null*) 7.2 times increased the probability of developing POAG (OR = 7.21; 95% BI = 2.97-17.48) compared with controls, especially in patients with III and IV stages. "Semi-zero" genotypes (*GSTM1+*GSTT1-null* and *GSTM1-null*GSTT1+*) had a protective effect, as they reduced the risk of developing POAG, respectively, 2.4 times (OR = 0.41; 95% BI = 0.21-0.78) and 2.1 times (OR = 0.47; 95% BI = 0.27-0.83). The double "zero" genotype (*GSTM1-null*GSTT1-null*) increased 4.9 times the probability of stage IV disease (OR = 4.92; 95% BI = 1.75-13.84) compared with stage I and 2.8 times (OR = 2.77; 95% BI = 1.15-6.67) compared with stage II.

Chapter 6 examines the distribution of polymorphic genotypes of the *GSTP1*, *GSTM1*, and *GSTT1* genes and their association with POAG. Significant differences in the frequencies of glutathione-S-transferase gene genotypes *GSTP1*, *GSTM1* and *GSTT1* between the control group and all groups of patients with POAG ($\chi^2 = 54.68$, $p = 0.00E-01$) were revealed. It was established that the risk genotype of stage I POAG was *GSTP1* (Val / Val) **GSTM1-null*GSTT1+*, the presence of which

increased the risk by 15 times. In carriers of the Ile / Ile genotype **GSTM1*-null**GSTT1*-null, the risk of developing stage II POAG was 5.1 times, stage III - 6.6 times and stage IV - 13 times higher than in controls. The presence of the ancestral genotype *GSTP1* (Ile / Ile) in combination with both or at least one complete (non-"zero") allele of the *GSTM1* or *GSTT1* genes had a protective effect against the progression of POAG.

Chapter 7 is devoted to the study of forecasting the development and progression of POAG. In this section, using regression analysis, an algorithm for predicting the age of the initial clinical manifestations of POAG and the rate of development of POAG at the initial treatment of the patient was developed. For practical use, models for predicting the patient's age (taking into account genotype and sex) are proposed, in which the development of stage I POAG and the rate of progression should be expected, if glaucoma already exists.

Chapter 8 deals with the analysis and synthesis of research findings. Results of the carries out work are analyzed in detail, also were made their comparison with the results of known modern researches on a theme of the dissertation.

There are 8 conclusions in the dissertation, which reflect the main scientific results obtained and practical recommendations.

The list of used sources includes 288 domestic and foreign works.

Scientific novelty of the obtained results. Supplemented knowledge about the clinical course of POAG: it was established that the increase in the duration of the disease in accordance with the stages of POAG was from 0 to 4 years ($H=10869$; $p=0.00E-01$). The proposed rate of development (RD_{POAG}) according to the stages (stage/year of life) and progression rate (PR_{POAG}) (stage/year of disease) progressively increased by the stages of glaucoma ($p < 0,05$). PR_{POAG} has had a significant impact on the stage of the POAG ($F=21,1$; $p=2,16E-11$).

For the first time in patients from the Ukrainian population, the association of the mutant homozygous genotype Val/Val with the Ile105Val polymorphism of the *GSTP1* gene with the development of POAG as a total ($p=0,03$) and recursive ($p=0,01$) models was found, with stratification by stage glaucoma was stored for stages III and IV. The mutated allele Val had an association with the development of POAG ($p=0.01$), which,

during stratification by the stage of glaucoma, was maintained for the II and III stages.

The nature of the association was gender differences: in female carriers of allele Val, the chances of developing POAG were increased by 1.65 times when compared with women in the control group ($p=0.04$). For the first time in patients from the Ukrainian population, the association of the "zero" allele of the *GSTT1-null* gene with POAG ($p=0.03$) was established, and no such association was established for the "zero" allele of the *GSTM1-null* gene. Both "zero" alleles (*GSTM1-null* or *GSTT1-null*) increased the risk of IV stage ($p<0.05$). The regularity of the development of POAG was to increase the frequency of the double "zero" genotype (*GSTM1-null*GSTT1-null*), especially in patients with stages III and IV ($p<0.05$). The double "zero" genotype (*GSTM1-null*GSTT1-null*) increased the risk of developing POAG seven times ($p=0.0E-01$). For the first time in patients from the Ukrainian population, the probable differences in the frequencies of combinations of *GSTP1*, *GSTM1* and *GSTT1* genotypes in POAG patients were detected compared to control ($p=0.00E-01$). The genotype *GSTP1 (Val/Val)*GSTM1-null*GSTT1+* increased the risk of developing stage I by 15 times. The genotype *GSTP1Ile/Ile*GSTM1-null*GSTT1-null* increased the risk of developing the II stage by 5.1 times, the third stage – by 6.6 times and the IV stage – by 13 times. Distribution of combinations of all three genotypes had a beneficial effect on the duration of the disease, stage, rank and IOP value (for all indicators $p<0,05$).

For the first time, it has been shown that the greatest importance in predicting the rate of development and progression of POAG was: *GSTT1* > *GSTR1* > *GSTM1*. The necessity of determining the genotypes of risk at the stage when the patient does not have the initial signs of the disease (during preventive examinations, the identification of hereditary predispositions, etc.) is substantiated.

The practical significance of the results. In order to develop an individual prognosis, the presence of the of the Val/Val genotype of the *GSTP1* gene (increased 2.7 times) and the Val mutant allele (1.7 fold) is important for the development of the Val/Val genotype. Also, the presence of the *GSTT1-null* allele increases the risk of development of POAG (1.75 times), and the presence of "zero" alleles (*GSTM1-null* or *GSTT1-null*) increases the risk of development of IV stage POAG (respectively, 2.0 and 2.7 times). The double "zero" genotype (*GSTM1-null*GSTT1-null*) increases the risk of development of

POAG by 7.2 times, and the development of stage IV – by 4.9 times compared with the I stage and by 2.8 times compared to the second stage. The genotype of the development of the stage I and stage of the POAG is *GSTP1Val/Val*GSTM1-null*GSTT1+*, the presence of which increases the risk by 15 times. The genotype *GSTP1Ile/Ile*GSTM1-null*GSTT1-null* is related to the progression of POAG for carriers of this genotype, the risk of development of POAG stage II was 5.1 times, the third stage – 6.6 times, and the IV stage – 13 times bigger compared to control.

For the first time, an original model for predicting the age of the patient (taking into account the genotype and gender) was first developed, in which one should expect the development of the stage I and the rate of progression of the POAG if the glaucoma is already present (ie, how many years a certain stage of the POAG disintegrates, or, on the contrary, what stage. The POAG will be over a period of time). The compliance table for all possible variants of the genotype of the age of the development of POAG is calculated.

Key words: primary open-angle glaucoma, diagnostic, prediction, development, progression, glutathione-S-transferase gene polymorphism.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Риков С.О., Бурдей А.В. Асоціація делеційних поліморфізмів гену глутатіон-S-трансферази з первинною відкритокутовою глаукомою. Архів офтальмології України. 2017;5;3(9):61-67

2. Риков С.О., Натрус Л.В., Бурдей А.В. Асоціативний зв'язок поліморфізму Ile105Val гену *GSTP1* з первинною відкритокутовою глаукомою. Архів офтальмології України. 2018;6;1(10):40-45

3. Риков С.О., Бурдей А.В., Зяблицев С.В., Могілевський С.Ю. Розподіл поліморфних генотипів гену глутатіон-S-трансферази (*GSTP1*, *GSTM1* і *GSTT1*) та їх асоціативний зв'язок з первинною відкритокутовою глаукомою. Офтальмологічний журнал. 2018;3(482):32-40

4. Риков С.О., Бурдей А.В., Зяблицев С.В., Могілевський С.Ю. Прогнозування розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми

на підставі визначення поліморфізмів генів глутатіон-S-трансферази. Офтальмологічний журнал. 2018;4(483):11-16

5. Риков С.О., Бурдей А.В., Петренко О.В., Могілевський С.Ю., Денисюк Л.І. Значення показників швидкості розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми. Офтальмологічний журнал. 2018;5(484):20-25

6. Burdei A. Development of primary open-angle glaucoma and deletion polymorphism of the glutathione-S-transferase genes. Eureka Health Sciences, 2020;3(27):27-32

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Риков С.О., Бурдей А.В. Розподіл нульових генотипів генів глутатіон-S-трансферази (*GSTM1* і *GSTT1*) при первинній відкритокутовій глаукомі. «Філатовські читання – 2017»: наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2017 травень 25-26; Одеса; 2017:66-67

8. Риков С.О., Бурдей А.В. Роль порушень циклу глутатіону у виникненні та прогресуванні первинної відкритокутової глаукоми. Наук.-практ. конф. офтальмол. Чернівецької, Івано-Франківської, Тернопільської області; Чернівці; 2017:179-180