

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Бурдей Артем Вячеславович**

УДК 617.7-007.681-021.3:612.015

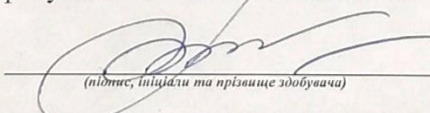
## ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ДЕЛЕЦІЙНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ  
ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ (*GSTM1* і *GSTT1*) У РОЗВИТКУ  
ТА ПРОГРЕСУВАННІ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ**

222 – Медицина  
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
А.В. Бурдей  
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник Риков Сергій Олександрович, доктор медичних наук,  
професор

Київ - 2020

## 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 наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю «Медицина» (наукова спеціальність «Офтальмологія»). – 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 слабкозорості 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 ПБКГ були збільшені у 1,65 рази при порівнянні з жінками контрольної групи. Поліморфізм Ile105Val гена *GSTP1* серед всіх вивчених показників розвитку ПБКГ 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(Le/Le)* у сполученні з обома або хоча б з однією повноцінною (не «нульовою») алеллю генів *GSTM1* або *GSTT1* мало протективний ефект у відношенні прогресування ПВКГ.

Розділ 7 присвячено дослідженню прогнозування розвитку та прогресування ПВКГ. В даному розділі з використанням регресійного аналізу був розроблений алгоритм прогнозування віку початкових клінічних проявів ПВКГ та швидкості розвитку ПВКГ при первинному зверненні пацієнта. Для практичного використання запропоновані моделі прогнозування віку пацієнта (з урахуванням генотипу і статі), в якому слід очікувати розвиток I стадії ПВКГ 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 ПВКГ: встановлено, що зростання тривалості захворювання відповідно до стадій ПВКГ склало від 0 до чотирьох років ( $N=10869$ ;  $p=0,00E-01$ ). Запропоновані показники швидкості розвитку ( $ШР_{ПВКГ}$ ) за стадіями (стадія/рік життя) та швидкості прогресування ( $ШП_{ПВКГ}$ ) (стадія/рік хвороби) прогресивно збільшувалися за стадіями глаукоми ( $p<0,05$ ).  $ШП_{ПВКГ}$  мав значущий вплив на стадію ПВКГ ( $F=21,1$ ;  $p=2,16E-11$ ).

Вперше у хворих з української популяції виявлено асоціацію мутантного гомозиготного генотипу Val/Val поліморфізму Le105Val гена *GSTP1* з розвитком ПВКГ 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 ПВКГ ( $p=0,01$ ), що при стратифікації за стадією глаукоми зберігалось для II та III стадій.

Характер асоціації мав гендерні розбіжності: у жінок-носіюк 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 ПВКГ, 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 ПВКГ 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 ПВКГ: для носіїв цього генотипу ризик розвитку ПВКГ 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 розв'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.*

### **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

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

## 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 "Healthcare" in the specialty "Medicine" (scientific specialty "Ophthalmology") – The 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 ( $p=0.00E-01$ ). 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.*

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b> .....	17
<b>ВСТУП</b> .....	18
<b>РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ. ЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ. РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b> .....	27
1.1. Етіологія та патогенез первинної відкритокутової глаукоми.....	27
1.2. Роль генетичного поліморфізму у розвитку та прогресуванні первинної відкритокутової глаукоми. Сучасні дослідження генів-кандидатів .....	34
1.3. Зв'язок поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази ( <i>GSTP1</i> , <i>GSTM1</i> і <i>GSTT1</i> ) з розвитком та прогресуванням первинної відкритокутової глаукоми.....	41
<b>РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙНА ДОСЛІДЖЕННЯ. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	50
2.1. Дизайн. Матеріал клінічних досліджень .....	50
2.2. Методи клінічних досліджень .....	51
2.3. Методи молекулярно-генетичних досліджень .....	53
2.4. Методи статистичних досліджень.....	58
<b>РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ, ЗАЛУЧЕНИХ У ДОСЛІДЖЕННЯ ТА РОЗРОБКА НОВИХ ПОКАЗНИКІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ</b> .....	61
3.1. Клінічна характеристика пацієнтів .....	61
3.2. Характеристика показників прогресування ПВКГ .....	66
<b>РОЗДІЛ 4. РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ТА ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ <i>GSTP1</i> Pе105Val З РОЗВИТКОМ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ ТА ЇЇ ПРОЯВАМИ</b> .....	74
4.1. Зв'язок поліморфізму гена <i>GSTP1</i> Pе105Val з наявністю первинної відкритокутової глаукоми.....	74
4.2. Розподіл генотипів та алелей поліморфізму Pе105Val гена <i>GSTP1</i> в залежності від статі .....	87
4.3. Зв'язок поліморфізму Pе105Val гена <i>GSTP1</i>	

з проявами ПВКГ .....	89
<b>РОЗДІЛ 5. РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ТА ЗВ'ЯЗОК ДЕЛЕЦІЙНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ <i>GSTM1</i> ТА <i>GSTT1</i> З РОЗВИТКОМ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ ТА ЇЇ ПРОЯВАМИ.....</b>	<b>92</b>
5.1. Зв'язок делеційного поліморфізму генів <i>GSTM1</i> та <i>GSTT1</i> з наявністю первинної відкритокутової глаукоми.....	93
5.2. Розподіл алелей делеційного поліморфізму генів <i>GSTM1</i> та <i>GSTT1</i> в залежності від статі .....	100
5.3. Розподіл сполучень алелей делеційного поліморфізму генів <i>GSTM1</i> та <i>GSTT1</i> та їх зв'язок з наявністю первинної відкритокутової глаукоми.....	102
5.4. Зв'язок делеційного поліморфізму генів <i>GSTM1</i> та <i>GSTT1</i> з показниками первинної відкритокутової глаукоми .....	110
<b>РОЗДІЛ 6. РОЗПОДІЛ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНОТИПІВ ГЕНУ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ (<i>GSTP1</i>, <i>GSTM1</i> І <i>GSTT1</i>) ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ПЕРВИННОЮ ВІДКРИТОКУТОВОЮ ГЛАУКОМОЮ.....</b>	<b>115</b>
<b>РОЗДІЛ 7. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ .....</b>	<b>128</b>
<b>РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>147</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>160</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>	<b>163</b>
<b>ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>164</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>197</b>
Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи у науковий та практичний діяльності.....	197
Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації .....	204



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

VI	– $\pm 95\%$ вірогідний інтервал для величини ВШ;
ВОР	– внутрішньоочна рідина;
ВОТ	– внутрішньоочний тиск;
ВШ	– відношення шансів;
ОКТ	– оптична когерентна томографія;
ПВКГ	– первинна відкритокутова глаукома;
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція;
ШП <sub>ПВКГ</sub>	– швидкістю прогресування за стадіями (стадія/рік хвороби);
ШР <sub>ПВКГ</sub>	– швидкість розвитку патологічного процесу за стадіями (стадія/рік життя);
F	– критерій дискримінантного аналізу;
<i>f</i>	– частота генотипу;
GST	– глутатіон S-трансфераза;
HWE	– рівновага Харді-Вайнберга;
Me	– медіана;
$\rho$	– коефіцієнт рангової кореляції Спірмена;
$\chi^2$	– критерій ксі-квадрат Пірсона в модифікації Йетса;
H	– критерій Крускала-Уолліса для незалежних змінних;
p	– значущість розбіжностей.

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) складає приблизно 50% випадків всіх глауком, та є однією з головних причин слабкозорості та сліпоти серед дорослого населення [36, 42, 48, 98, 105, 111, 151, 176, 267, 272]. За попередніми оцінками, ПВКГ може стати причиною необоротної сліпоти для 80 мільйонів чоловік у всьому світі до 2020 року [267]. За оцінками 2013 року, число людей у віці 40-80 років з ПВКГ у всьому світі склало 44 млн., і, за прогнозами, збільшиться до 52,68 млн. в 2020 році і 79,76 млн. в 2040 році [223, 259, 272]. Результати вітчизняних та міжнародних досліджень свідчать про значне збільшення поширеності ПВКГ з віком: для середнього віку (40-45 років) показник захворювання на ПВКГ складає 0,1% населення, для похилого віку (50-60 років) – 1,5-2%, а для старечого віку (75 років і старше) – 10% населення [2, 13, 16, 39, 40, 44, 100, 160, 221].

Рання діагностика та ефективна профілактика є єдиними ефективними методами запобігання виникнення сліпоти при ПВКГ [42, 81, 182]. Нажаль тільки в 50-53% випадків лікар-офтальмолог своєчасно діагностує у пацієнта ПВКГ, тай то – лише за умов тривалого спостереження пацієнта, наприклад у випадку супутніх захворювань очей чи профілактичних оглядів, коли цей показник помітно знижується [38, 45]. З іншої сторони, наявність супутнього очного захворювання значно ускладнює як успішну діагностику, так і виявлення стадії ПВКГ, внаслідок обмеженої можливості обстеження стану зорового нерву [14, 63].

Діагностика ПВКГ включає в себе виявлення лікарем факторів ризику, які діляться на системні та локальні. До системних факторів ризику належать: похилий вік, расова і спадкова схильність, судинні захворювання, гіперхолестеринемія, брадикардія, мігрені, синдром Рейно, крововтрати в анамнезі, гіпотиреоз, цукровий діабет та куріння; до локальних: індивідуальні особливості анатомії головки зорового нерву, дренажної системи і судинних структур ока, наявність супутніх захворювань (міопія, синдром пігментної

дисперсії, псевдоексфолиативний синдром), розвиток пресбіопії [28, 30, 58, 100, 106, 220, 244].

Отже, дані епідеміологічних досліджень свідчать, що ПВКГ є складним багатофакторним захворюванням, та виникає в результаті сукупної взаємодії факторів ризику та генетичних поліморфізмів [147, 175, 214]. Значний відсоток випадків ПВКГ генетично обумовлений, про що свідчить ряд досліджень [4, 37, 268]. Доведено, що дана патологія має спадкову схильність, а вплив генетичних факторів коливається від 20% до 60% [3, 12, 26, 61, 189]. Аналізуючи результати досліджень GWAS вдалося виділити деякі загальні варіанти генотипів, які мають значення в патогенезі ПВКГ. До таких відносяться поліморфізм генів *CAVI* і *CAV2* в ісландській популяції [261], *TMC01* і *CDKN2B-AS1* в австралійській [90], *CDKN2B-AS1*, *Six1/Six6* і 8q22 у європейців [270], *GAS7* і *TMC01* в білошкірих американцях [264], а *CDKN2B-AS1*, *Cdc7/TGFBR3* і *FNDC3B* – в країнах Азії, Африки та серед європейського населення [183]. Нещодавні мета-аналізи проведені Takamoto і Araie [250] та Janssen зі співав. [155] включають майже 50 генів, котрі ймовірно є генами-кандидатами, та мають значення в патогенезі ПВКГ. З метою вивчення генів-кандидатів ПВКГ було проведено велику кількість досліджень в Азії та європейських країнах [89, 91, 95, 96, 101, 103, 104, 117, 178, 191, 195, 196, 216, 241, 269].

Останнім часом доведено, що інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів та окисний стрес є невід'ємним компонентом нейродегенерації та апоптозу гангліозних клітин сітківки [257, 285]. З іншої сторони 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 [108].

Регуляцію синтезу глутатіон-S-трансферази забезпечують гени,

поліморфізми яких описані в опублікованих результатах вітчизняних та зарубіжних досліджень [146, 192, 237, 245, 283]. Генний кластер, що картований в локусі *1p13.3*, включає 5 генів: *GSTM1* [MIM: 138350], *GSTM2* [MIM: 138380], *GSTM3* [MIM: 138390], *GSTM4* [MIM: 138333] та *GSTM5* [MIM: 138385], а також два псевдогени (*GSTM1P* і *GSTM3P*) [127]. Білкові продукти всіх генів містять біля 217 амінокислотних залишків та дуже схожі між собою [133].

Тривалі делеції в генах *GSTT1* і *GSTM1* призводять до синтезу білкових продуктів із зменшеною кількістю амінокислотних залишків, такі білки характеризуються зниженою ферментативною активністю. Результатом тривалої делеції є поява алелі *GSTM1-null* (біля 15 тис. п.н.), а її наявність в генотипі призводить до відсутності синтезу білкового продукту взагалі. Частота «нульової» алелі гена *GSTM1* варіює від 40% до 60% в залежності від популяції та етнічної групи. У європейців синтез білкового продукту гену *GSTT1* без ферментативної активності внаслідок делеційного поліморфізму зустрічається у 20% населення [135]. Делеційні поліморфізми генів *GSTT1* або *GSTM1* та поліморфізм Ile105Val (*A313G*) гену *GSTP1*, який локалізований в 5 екзоні (rs1695), характеризуються відсутністю активності білкового продукту [131, 140, 159], та збільшують ризик розвитку різних захворювань, включаючи рак [278], серцево-судинні захворювання [228], захворювання дихальних шляхів [203] і офтальмологічні проблеми, такі як катаракта та глаукома [163, 249].

Отже, існує нагальна потреба у визначенні генетичного ризику для кожної популяції окремо. В Україні досі не було проведено дослідження щодо визначення діагностичної та прогностичної ролі поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази у розвитку та прогресуванні ПВКГ, що і визначає актуальність та необхідність проведення даної роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і є фрагментом

планової науково-дослідної роботи «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органу зору» (№ держ. реєстрації 0116U002363) – термін виконання 2016-2020 рр., в якій автор був співвиконавцем і виконував фрагменти дослідження.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність діагностики та прогнозування розвитку та прогресування ПВКГ шляхом визначення діагностичної значимості делеційного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (*GSTM1* і *GSTT1*) у хворих з української популяції.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити особливості клінічного перебігу ПВКГ у досліджених хворих за показниками тривалості захворювання, внутрішньоочного тиску (ВОТ) та рангу ВОТ; розробити об'єктивні показники швидкості розвитку та прогресування глаукоми.

2. Встановити розподіл генотипів та алелей та асоціацію поліморфізму *Pe105Val* гена *GSTP1* з розвитком ПВКГ, провести стратифікацію за стадією глаукоми та статтю хворих та визначити вплив генотипів та алелей на показники перебігу глаукоми.

3. Встановити розподіл алелей та асоціацію делеційних поліморфізмів генів *GSTMP1* та *GSTT1* з розвитком ПВКГ, провести стратифікацію за стадією глаукоми та статтю хворих; визначити вплив генотипів на показники перебігу глаукоми.

4. Встановити розподіл комбінацій генотипів *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* у хворих на ПВКГ у порівнянні з контролем; виявити комбінації генотипів ризику розвитку ПВКГ та провести стратифікацію за стадією глаукоми; визначити вплив генотипів на показники перебігу глаукоми.

5. Шляхом застосування логістичної регресії розробити математичну модель прогнозування віку початкових клінічних проявів ПВКГ та швидкості розвитку ПВКГ, визначити показники, що мають найбільше значення у прогнозуванні швидкості розвитку та прогресування глаукоми.

6. Розробити робочі моделі прогнозування віку пацієнта (з урахуванням генотипу і статі), в якому слід очікувати розвиток ПБКГ та швидкості її прогресування, якщо глаукома вже виявлена.

**Об'єкт дослідження:** первинна відкритокутова глаукома (МКХ-10: Н40.1).

**Предмет дослідження:** поліморфізм генів глутатіон-S-трансферази (*GSTP1*, *GSTM1* і *GSTT1*) та його вплив на розвиток та прогресування ПБКГ.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія, комп'ютерна периметрія Humphrey, апланацийна тонометрія, ультразвукова кератопахіметрія, авторефрактометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія), молекулярно-генетичні (аналіз поліморфних ДНК-локусів методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі та з електрофоретичною детекцією продуктів ампліфікації), статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнені наукові знання про клінічний перебіг ПБКГ: встановлено, що зростання тривалості захворювання відповідно до стадій ПБКГ склало від 0 до чотирьох років ( $N=10869$ ;  $p=0,00E-01$ ). Розроблені показники швидкості розвитку ( $ШР_{\text{ПБКГ}}$ ) за стадіями (стадія/рік життя) та швидкості прогресування ( $ШП_{\text{ПБКГ}}$ ) (стадія/рік хвороби) прогресивно збільшувалися за стадіями глаукоми ( $p<0,05$ ).  $ШП_{\text{ПБКГ}}$  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  $p<0,05$ ).

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 ПВКГ, 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 ПВКГ 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 ПВКГ: для носіїв цього генотипу ризик розвитку ПВКГ 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 розв'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.

**Впровадження в практику.** Наукові та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрі офтальмології Одеського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі офтальмології Української медичної стоматологічної академії, кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедрі офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедрі офтальмології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Впровадження в практичну діяльність отриманих результатів здійснювалося в ТОВ «Британський офтальмологічний центр» (м. Київ).

**Особистий внесок здобувача.** Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить науковому керівнику, доктору медичних наук, професору С. О. Рикову. У співавторстві з науковим керівником визначена методологічна побудова роботи.

Дисертантом самостійно проведений інформаційний і патентний пошук,



аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Клінічні спостереження за хворими ПВКГ автором проведено самостійно в ТОВ «Британський офтальмологічний центр» (м. Київ) та Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока», яка є клінічною базою кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Молекулярно-генетичні дослідження були проведені у відділі молекулярно-генетичних досліджень Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України (директор – д.мед.н., професор Натрус Л. В.) згідно договору між Національною медичною академією післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та Національним медичним університетом імені О. О. Богомольця.

Статистична обробка результатів клінічних та генетичних досліджень виконана здобувачем самостійно.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання основних наукових положень і висновків дисертації були виконані спільно з науковим керівником професором С. О. Риковим.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації в співавторстві здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи були заслухані на науково-практичній конференції офтальмологів «Філатовські читання – 2017» (Одеса, 2017); науково-практичній конференції офтальмологів Чернівецької, Івано-Франківської, Тернопільської, Хмельницької областей України (Чернівці, 2017).

**Публікації.** Основні результати дисертації викладені в 8 наукових публікаціях. З них 5 робіт – статті в журналах відповідно до «Переліку

наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», у тому числі 3 – у журналах, що входять до міжнародних науково-метричних баз (SCOPUS), 1 – у періодичному науковому виданні держави, яка входить до Європейського Союзу; 2 роботи – тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 158 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотацій, вступу, 8 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 2 додатків. Дисертація ілюстрована 61 таблицею та 30 рисунками, з яких чотири таблиці та один рисунок займають окремі сторінки (всього 5 сторінок).

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ. ЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ. РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1. Етіологія та патогенез первинної відкритокутової глаукоми

Глаукома – це група мультифакторних очних захворювань, яка характеризується постійним або періодичним підвищенням внутрішньоочного тиску з подальшим розвитком типових дефектів поля зору та зниженням гостроти зору і атрофією (нейропатією) зорового нерва. ПВКГ складає приблизно 50% випадків всіх глауком, та є однією з головних причин слабкозорості та сліпоти серед дорослого населення [36, 42, 48, 98, 105, 111, 151, 176, 267, 272]. За попередніми оцінками, ПВКГ може стати причиною необоротної сліпоти для 80 мільйонів чоловік у всьому світі до 2020 року [267].

Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що ПВКГ є складним багатофакторним захворюванням, та виникає в результаті сукупної взаємодії генетичних поліморфізмів і традиційних факторів ризику, включаючи цукровий діабет, міопію, паління та обтяжливий спадковий анамнез [147, 175, 214].

За оцінками 2013 року, число людей у віці 40-80 років з ПВКГ у всьому світі склало 44 млн., і, за прогнозами, збільшиться до 52,68 млн. в 2020 році і 79,76 млн. в 2040 році [223, 259, 272]. Поширеність ПВКГ варіюється в різних географічних регіонах і етнічних групах. За останні 15 років спостерігається швидка поява більш ніж 20 популяційних досліджень поширеності глаукоми. Серед Європейської популяції станом на 2015 рік

було зареєстровано 7,81 млн. випадків ПВКГ, а до 2020 року прогнозується 8,3 млн., та 8,82 млн. – до 2025 року [132].

Результати вітчизняних та міжнародних досліджень свідчать про значне збільшення поширеності ПВКГ з віком: для середнього віку (40-45 років) показник захворювання на ПВКГ складає 0,1% населення, для похилого віку (50-60 років) – 1,5-2%, а для старечого віку (75 років і старше), тобто – 10% населення [2, 13, 16, 39, 40, 44, 100, 160, 221].

За даними ВООЗ, глаукома посідає друге місце серед захворювань, незворотнім наслідком яких є сліпота, та складає від 0,6% до 33,0%. Рання діагностика та ефективне лікування є єдиним ефективним методом профілактики виникнення сліпоти при ПВКГ [42, 81, 182]. Отримані статистичні дані свідчать, що тільки в 50-53% лікар-офтальмолог своєчасно діагностує у пацієнта ПВКГ, тай то – лише за умов тривалого спостереження пацієнта, наприклад у випадку супутніх захворювань очей чи профілактичних оглядів, коли цей показник помітно знижується [38, 45]. З іншої сторони, наявність супутнього очного захворювання значно ускладнює як успішну діагностику, так і виявлення стадії ПВКГ, внаслідок обмеженої можливості обстеження стану зорового нерву [14, 63].

Діагностика ПВКГ включає в себе виявлення лікарем факторів ризику, які діляться на системні та локальні. До системних факторів ризику належать: похилий вік, расова і спадкова схильність, судинні захворювання, гіперхолестеринемія, брадикардія, мігрені, синдром Рейно, крововтрати в анамнезі, гіпотиреоз, цукровий діабет та куріння; до локальних: індивідуальні особливості анатомії головки зорового нерву, дренажної системи і судинних структур ока, наявність супутніх захворювань (міопія, синдром пігментної дисперсії, псевдоексfolіативний синдром), розвиток пресбіопії [28, 30, 58, 100, 106, 220, 244].

Динамічний розвиток офтальмології та медичної науки в цілому, відкривають нові особливості патогенезу та розуміння глаукоми. До теперішнього часу існує три основні теорії етіопатогенезу ПВКГ, котрі

підтримуються різними групами офтальмологів: гідромеханічна, судинна та метаболічна [7, 9, 43, 121].

Перша з них заснована на погіршенні відтоку внутрішньоочної рідини через патологічні процеси в дренажній системі ока, що підвищують опір відтоку водянистої вологи. Зростання гідравлічного опору в трабекулярному шляху відтоку призводить до підвищення внутрішньоочного тиску, яке обумовлює зниження перфузійного кров'яного тиску та інтенсивності внутрішньоочного кровообігу, а також деформацію двох механічно ніжних структур – трабекулярної діафрагми в дренажній системі ока та гратчастої пластинки склери [56, 58, 60, 222]. Зміщення назовні першої з цих структур призводить до звуження і часткової блокади каналу Шлемма, в результаті чого погіршується відтік внутрішньоочної рідини з ока. Прогинання та деформація гратчастої пластинки призводить до защемлення волокон зорового нерва в деформованих каналцях склери, що супроводжується порушенням провідності, а, згодом, – розвитком глаукомної оптичної нейропатії [9, 43]. Однак з часом з'ясувалося, що навіть успішне лікування, направлене на нормалізацію внутрішньоочного тиску, хоча і призводило до покращення зорового і функціонального стану ока, але було не в змозі зупинити нейропатію, адже ж – лише відстрочити цей процес на декілька років [24, 25, 85].

Прихильники офтальмогемодинамічної концепції до основної патогенетичної ролі оптичної нейропатії при глаукомі відносять судинний фактор [22, 33, 34, 65, 122]. Деякі дослідники пропонують виділяти ішемічну, тензионезалежну форму глаукомної оптичної нейропатії [23, 123]. Інші автори, відводять провідну роль в патогенезі глаукомного ураження диску зорового нерва, судинним факторам та, в той же час, не заперечують можливий внесок інших факторів (вік, рефракція пацієнтів, генетична схильність тощо), заперечуючи лише виняткову роль підвищеного офтальмотонуса та пов'язаних з ним механічних змін у розвитку глаукомної оптичної нейропатії. Припускається, що причинами ішемії може бути

порушення судинної авторегуляції та локальний вазоспазм [10, 29, 65], порушення церебральної гемодинаміки [22], низький перфузійний тиск у судинах диску зорового нерва і хоріоїдеї, пов'язаний із системною артеріальною гіпотонією [10, 65], підвищену резистентність судин [34] і підвищену в'язкість крові [18].

Метаболічна теорія ПВКГ заснована на домінуючому значенні деструкції і ремоделювання сполучної тканини як в передньому, так і задньому відділі ока [9], що виявляється на декількох рівнях. По-перше, – на рівні генетичних мутацій, котрі призводять до порушення метаболізму колагену [27]. По-друге, – на рівні дисбалансу ферментативного і білкового обмінів, для яких характерна підвищена секреція або активність металопротеїназ [77, 134]. По-третє, – можливий дисбаланс макро- і мікроелементів, які відіграють найважливішу роль в метаболізмі сполучної тканини [6, 15, 24]. До метаболічних порушень також відносять утворення вільних радикалів внаслідок ішемії, що ускладнюється інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів [6, 69, 179].

В результатах іноземних досліджень все частіше зустрічаються дані про спорідненість ПВКГ з такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона, котрі базуються на спільних засадах, таких як зростання чисельності захворюваності з віком, втягнення в патологічний процес одного вибіркового виду нейронів та однаковий механізм загибелі неронів [6, 32, 46, 254].

Дані експериментальних дослідженнях *in vitro* демонструють, що дія підвищеного тиску на аксони клітин зорового нерву протягом трьох днів призводить до зниження кількості АТФ та активації поділу мітохондрій внаслідок розвитку гіпоксії, а наслідком таких змін є порушення структури і функції мітохондрій, що підвищує вірогідність апоптозу [6, 137].

Дисциркуляторні та реологічні порушення, зміна авторегуляції в судинах очей також призводять до ішемії та гіпоксії тканини зорового нерва. Механічний тиск та ішемія диску зорового нерва є причиною деструкції

аксонів гангліозних клітин сітківки. Пошкоджені клітини, в свою чергу, можуть вивільняти цитотоксичні чинники (глутамат, продукти перекісного окислення ліпідів та інші метаболіти), котрі порушують аксональний транспорт та розширюють ділянку апоптозу [9, 224, 275, 276].

В патогенезі початкової стадії ПВКГ, навіть за умов нормального тиску, значиму роль відіграє підвищення концентрацій біологічно активних субстанцій (тіобарбітурова кислота, інтерлейкін 1, матрична металопротеїназа-9 та ін.), здатних активувати розвиток запального та автоімунного процесів і, як наслідок цього, викликати ураження органу зору, а в кінцевому підсумку – сліпоту.

Крім того, тривала циркуляція низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів може призводити до їх осадження на ендотеліальних клітинах, ініціюючи подальший розвиток імунного пошкодження [136, 173, 200, 235]. Зазначені процеси відбуваються незалежно від того, з чим пов'язана поява біологічно активних субстанцій, що володіють вираженим запально-деструктивним потенціалом і здатних запускати порочне коло розвитку патологічного процесу [66].

Отримані в нещодавніх дослідженнях дані, свідчать про виявлення в слізній рідині підвищеного вмісту трансформуючого фактору росту  $\beta_2$  (TGF- $\beta_2$ ), що володіє вираженою проліферативною активністю, особливо, на початкових етапах захворювання, що носить компенсаторний характер у відповідь на розвиток запально-деструктивного процесу. Проте здатність TGF- $\beta_2$  активувати процеси фіброзу є одним з патогенетично значущих чинників в розвитку ПВКГ [66]. Надмірна експресія рецепторів до TGF- $\beta_2$ , яку пов'язують з активним синтезом прозапальних цитокінів, призводить до підвищеної продукції фібронектину і до фібротичних змін тканин ока, що відіграє значущу роль в розвитку глаукоматозного процесу [80, 144, 167, 198, 236, 243, 282].

Іншим пусковим механізмом апоптозу є так звана «глутаматна ексайтотоксичність». Глутамат є основним нейромедіатором ЦНС і сітківки,

який бере участь в процесах передачі нервових імпульсів. У 1996 році Dreyer перший повідомив про підвищення концентрації глутамату в склоподібному тілі очей хворих ПВКГ [107]. Активація глутаматових NMDA-рецепторів збільшує концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, що призводить до надмірного збудження нейронів (феномен «ексайтотоксичності»), що сприймається гангліозними клітинами як помилкова інформація. Надмірна концентрація іонів кальцію в клітинах призводить до підвищення концентрації вільних радикалів, що в свою чергу, ініціює механізм апоптотичних ядерних перетворень [17, 67, 68, 80, 144, 145, 167, 174, 194, 198, 232, 236, 243, 258, 273, 274, 282].

В даний час роль глії, як пускової ланки глаукомної оптичної нейропатії, визнається більшістю дослідників [142, 288]. До активації астроцитів призводять як механічні фактори (підвищення внутрішньоочного тиску), так і судинні (ішемія, судинна дисрегуляція та реперфузія). Активовані астроцити продукують фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), який, зв'язуючись зі своїми рецепторами, ініціює процес клітинної загибелі. При цьому характер і інтенсивність процесу загибелі клітин визначається кількістю ФНП- $\alpha$ , що дає підставу припустити дозозалежність впливу цього цитокіну [187, 256].

Астроцити також виробляють синтазу оксиду азоту (NO) і тим самим ініціюють надмірне утворення NO, який легко дифундує в навколишні тканини, включаючи аксони. Гіперпродукція NO і його перетворення в пероксинітрит призводять до апоптозу гангліозних клітин сітківки [35, 210].

Вище сказане доповнюють дані, що астроцити також синтезують патологічну субстанцію ендотелін-1 [1, 110], який звужує судини, а отже, знижує перфузію головки зорового нерва і порушує аксоплазматичний потік [255]. Таким чином, незалежно від шкідливого чинника, відбувається процес активації каскаду складних біохімічних реакцій, фінальним етапом яких є дефрагментація хроматину і загибель клітини.

Варто звернути увагу, що багато дослідників приділяють важливу роль в патогенезі ПВКГ мітохондріальній дисфункції. Є дані, що підтверджують



зниження активності мітохондріальних ферментів (цитохромоксидази, НАДН-оксидази і сукцинатдегідрогенази) і активності аденозинтрифосфатази [59, 136].

Отримані при експериментальній глаукомі дані свідчать про зниження можливостей ензиматичної антиоксидантної системи сітківки та зорового нерву, що підтверджується зниженням активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази і глутатіон-S-трансферази [59].

Ряд дослідників виділяють два клінічних типи ПВКГ: гіповолемічний та гіперволемічний. Використовуючи доплерографію та реоенцефалографію, було доведено, що гіповолемічний тип ПВКГ розвивається на фоні патологічних процесів в основних судинах головного мозку, та супроводжується порушенням гідродинаміки ока. Патологічні зміни інтракраніальних гілок внутрішньої сонної артерії призводять до розвитку гіперволемічного типу ПВКГ, котрий супроводжується розвитком гіперемії очного яблука і збільшенням тиску у венозній системі ока [15, 19, 20, 21, 86, 119, 120, 253].

Сучасна концепція патогенезу не виключає жодної патогенетичної теорії, а лише доповнює один одного, а ПВКГ сприймається як хронічне мультифакторне захворювання, в основі якого лежить дистрофічне порушення всього зорового шляху, та каскад патологічних біохімічних реакцій, що призводять до апоптозу гангліозних клітин та сліпоти [31, 41, 62, 64, 69, 154, 209].

Серед новітніх наукових даних все частіше зустрічаються дослідження, котрі відносять ПВКГ до захворювань, зі спадковим та генетичним компонентом. За умов ПВКГ генетичні особливості впливають на інтенсивність вікових змін в організмі, місцеву реакцію очей на вікові зрушення, анатомічні особливості дренажної системи і диска зорового нерву, що, безумовно, визначає характер перебігу захворювання та особливості патогенезу [129, 139, 186, 254].

Оскільки, в основі патогенезу ПВКГ лежить загибель гангліозних клітин сітківки, особливу увагу дослідників привертають гени, котрі є як

активаторами, так і інгібіторами апоптозу [57, 83, 143, 171, 177]. Важливе місце в молекулярно-генетичних дослідженнях займає ген центрального компонента системи апоптозу TP53, від генетичних особливостей якого залежить координація процесів репарації та загибелі клітини шляхом специфічної взаємодії з ДНК [83, 102, 184, 217, 218, 219, 260].

## **1.2. Роль генетичного поліморфізму у розвитку та прогресуванні первинної відкритокутової глаукоми. Сучасні дослідження генів-кандидатів**

Як було сказано, епідеміологічні дослідження показали, що ПВКГ є складним багатофакторним захворюванням, в результаті взаємодії між генетичним фоном і традиційних факторів ризику, включаючи діабет, міопію, паління і позитивної сімейної історії [147, 175, 214].

В сучасній медичній науці продовжуються дослідження механізмів ПВКГ та розробляються нові генетичні маркери ранньої діагностики та перспективні стратегії лікування [5, 61, 84, 229].

Ще в 1842 році Т. W. Benedict вперше зробив припущення щодо спадковості ПВКГ, а в 1960-х роках відбулися дослідження взаємозв'язку генетичних чинників та захворювання [47].

Значний відсоток випадків ПВКГ генетично обумовлений, про що свідчить ряд досліджень [4, 37, 268]. Доведено, що дана патологія має спадкову схильність, а вплив генетичних факторів коливається від 20% до 60% [3, 12, 26, 61, 189].

Нещодавні генетичні дослідження виявили гени, які пов'язані як з ПВКГ, так і з анатомічними та функціональними особливостями, що визначають схильність та характер перебігу захворювання. Ці дослідження дають можливість сформулювати більш повне уявлення про генетичні основи ПВКГ та поліпшили розуміння патогенезу захворювання [168].

Накано та ін. перший провів та описав результати повногеномного асоціативного аналізу (GWAS) із ПВКГ в японській популяції [206]. В ході

дослідження повідомлялось про значення локусів на хромосомах 1, 10 та 12, котрі включали гени *ZP4*, *PLXDC2* і *TMCT2* (*DKFZp762A217*), проте, жоден з досліджуваних однонуклеотидних поліморфізмів не досяг рівня статистичної значущості в етіології та патогенезі захворювання [206].

Згодом дослідження, проведені Meguro та співав. виявили значущу ( $p=2,5E-9$ ;  $ВШ=2,80$ ) асоціацію поліморфізмів rs3213787 гену *SRBD1* з нормотензивною глаукомою та ПВКГ в японській популяції [195, 201], що підтверджується на білошкірих американцях [130], але не на афрокарибській популяції [91].

Аналізуючи результати досліджень GWAS вдалося виділити деякі загальні варіанти генотипів, які мають значення в патогенезі ПВКГ. До таких відносяться поліморфізм генів *CAVI* і *CAV2* в ісландській популяції [261], *TMCO1* і *CDKN2B-AS1* в австралійській [90], *CDKN2B-AS1*, *Six1/Six6* і 8q22 у європейців [270], *GAS7* і *TMCO1* в білошкірих американцях [264], а *CDKN2B-AS1*, *Cdc7/TGFBR3* і *FNDC3B* – в країнах Азії, Африки та серед європейського населення [183].

Вважалось, що гени кавеоліну впливають на трансформуючий фактор росту-бета (ТФР- $\beta$ ) та/або NO у сигнальних шляхах, які залучені в патогенез ПВКГ. Нещодавні дослідження локусу гена кавеоліну на хромосомі 7q31 в білошкірих американців, африканців та у населення Саудівської Аравії свідчили про суперечливі результати [71, 91, 169, 178, 185, 188, 191, 261, 269].

Дослідження, що проведено Н. J. Lin зі співав. показали асоціацію поліморфізму 460 T/C гена ендотеліального фактору росту *VEGFA* із ПВКГ [185]. Дані мета-аналізу за участю 5774 хворих на ПВКГ та 40598 здорових людей, свідчили, що поліморфізм rs4236601 впливає на ризик ПВКГ в кавказькій та азіатських популяціях, але не в африканській [149].

Також доведений зв'язок гену *TMCO1* з ПВКГ у кавказького населення [216, 264], а носії алелі ризику rs4656461 вірогідно молодші на момент постановки діагнозу [241].

Результати нещодавніх досліджень також свідчили про асоціацію генів

*CDKN2B/CDKN2B-AS1* з ПВКГ в австралійській популяції, білошкірих американців [270], японців [207, 215, 251], в країнах Азії, Африки та серед населення Європи [183] та в ряді інших груп населення [89, 91, 103, 117, 196].

*CDKN2B* є геном-супресором пухлинного росту і його вплив на ТФР- $\beta$  може відігравати важливу роль в патогенезі глаукоми [124, 138]. Цікаво, що носії алелі ризику гену *CDKN2B-AS1* мають більший ризик ПВКГ [226, 227] та вірогідно нижчий внутрішньоочний тиск в порівнянні з носіями дикого генотипу [89]. На підставі цих результатів, можна припустити, що ген *CDKN2B/CDKN2B-AS1 (9p21)* сприяє розвитку глаукомної оптичної нейропатії, що не залежить від внутрішньоочного тиску та підкреслює важливість даного локусу хромосоми *9p21* як фактору ризику в етіології та патогенезі ПВКГ [211].

Варто також звернути увагу на інше дослідження, проведене Li та співав., за участю 3504 пацієнтів з ПВКГ та 9746 здорових людей, яке надає переконливі докази асоціації генів *CDKN2B-AS1 (rs2157719: ВШ=0,71, p=2,81E-33)* та *Cdc7-TGFBR3 (1p22, rs1192415: ВШ=1,13, p=1,60E-8)* з ПВКГ в країнах Азії, Африки і населення Європи [183].

Дослідження Wiggs та співав., і Osman та співав., продемонстрували значну асоціацію *rs10483727*, розташованого в області між локусами генів *Six1-Six6 (14q23)* із захворюванням на ПВКГ у кавказькій та японській популяціях [126, 215, 270], що згодом було підтверджено багатьма дослідженнями [91, 92, 103, 117, 196]. Також нещодавно опубліковані дані вивчення *rs10483727* між локусами генів *Six1-Six6* підтвердили його асоціацію із ПВКГ у китайській популяції ( $p=0,001$ ; ВШ=1,44) [240].

Нажаль, на даний час ми не знайшли даних щодо асоціації генів *Six1-Six6* з ПВКГ в популяціях країн середнього сходу. Проте, останнім часом була виявлена асоціація генів *ABCA1, ABO, AFAP1, ARHGEF12, FAR2, GGA3, GMDS, PKDREJ* і *PMM2* з ПВКГ [93, 97, 128, 150, 247].

Нещодавні мета-аналізи проведені Takamoto і Araie [250] та Janssen зі співав. [155] включають майже 50 генів, котрі ймовірно є генами-

кандидатами, та мають значення в патогенезі ПБКГ. З метою вивчення генів-кандидатів ПБКГ було проведено велику кількість досліджень в Азії та європейських країнах [89, 91, 95, 96, 101, 103, 104, 117, 178, 191, 195, 196, 216, 241, 269].

Крім того, багато досліджень спрямовані на вивчення ролі генетичних поліморфізмів в етіології та патогенезі ПБКГ, в різних групах населення [71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 91, 95, 96, 104, 109, 115, 116, 158, 165, 172, 180, 181, 190, 197, 205, 208, , 212, 230, 234, 239, 242, 252, 263, 265, 266, 277, 286, 287].

Отримані результати вивчення однонуклеотидних поліморфізмів (SNP, rs) та генетичної асоціації із ПБКГ узагальнено в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

## Асоціація генів з ПБКГ

Ген/ локалі- зація	Полімор- фізм	ВШ; р	Попу- ляція / країна	Асоціація	Дослід- ження
<i>SRBD1</i> (2p21)	rs3213787	ВШ=2,80; p<0,05	JP	Глаукома з нормальним тиском	Meguro et al., 2010 [201]
<i>CDKN2B- AS</i> (9p21)	rs2157719	ВШ=0,69; p<0,05	Білі амери- канці	Глаукома з нормальним тиском	Wiggs et al., 2012 [270]
<i>CDKN2B- AS</i> (9p21.3)	rs7865618	ВШ=1,78; p<0,05	JP	ПБКГ	Nakano et al., 2012 [207]
<i>CDKN2B- AS</i> (9p21.3)	rs523096	ВШ=1,76; p<0,05	JP	ПБКГ	Nakano et al., 2012 [207]
<i>SIX6</i> (14q23)	rs33912345	p<0,05	NL, GB	ПБКГ	Iglesias et al., 2014 [152]
2p16.3	rs1533428	ВШ=2,16; p<0,05	CN	ПБКГ	Chen et al., 2012 [96]
10p12.31	rs7098387	ВШ=2,0; p<0,05	KR	ПБКГ	Kim et al., 2014 [172]
<i>APOE</i> (19q13.2)	rs429358	ВШ=0,4; p=0,007	JP	АРОЕ4 протективний вплив	Fan et al., 2005 [116]

Продовження таблиці 1.1

<i>APOE</i> (19q13.2)	rs429358	ВШ=0,36; p=0,008	CN	АРОЕ4 протективний вплив	Lam et al., 2006 [181]
<i>ATOH7</i> (10q21.3- 22.1)	rs7916697	ВШ=0,67; p=0,0096	АК	Разом з rs1063192 <i>CDKN2B</i> зменшує ризик ПВКГ	Сao et al., 2012 [91]
<i>CDC7/ TGFBFR3</i> (1p22)	rs1192415	ВШ=1,22; p=0,03	AU, NZ	Впливає на площу зорового диску	Dimasi et al., 2012 [103]
<i>CDKN2B</i> -( <i>AS1</i> ) (9p21)	rs1063192	ВШ=0,39; p=0,0008	АК	Мінорна алель носить протективний ефект ПВКГ	Сao et al., 2012 [91]
<i>CDKN2B</i> -( <i>AS1</i> ) (9p21)	rs1063192	ВШ=0,73; p=0,0006	Білі амери- канці	ПВКГ	Fan et al., 2011 [117]
<i>GSTT1/ GSTM1</i> (1p13.3)	null > positive	ВШ=2,4; p=0,016	BR	<i>GSTM1-null</i> асоціюється з підвищеним внутрішньо- очним тиском	Rocha et al., 2011 [234]
<i>GSTT1/ GSTM1</i> (1p13.3)	positive > null	ВШ=1,83; p=0,002	EST	<i>GSTM1-null</i> збільшує ризик виникнення глаукоми	Juronen et al., 2000 [165]
<i>GSTT1/ GSTM1</i> (1p13.3)	positive > null	-	CN	асоціація відсутня	Fan et al., 2010 [115]
<i>SIX1/ SIX6</i> (14p22- 23)	rs10483727	ВШ=1,33; p=0,0043	Білі амери- канці	ПВКГ	Fan et al., 2011 [117]
<i>SIX1/ SIX6</i> (14p22- 23)	rs10483727	ВШ=1,38; p<0,05	AU, NZ	ПВКГ	Dimasi et al., 2012 [103]
<i>SIX1/ SIX6</i> (14p22- 23)	rs10483727	ВШ=1,32; p<0,05	Білі амери- канці	ПВКГ	Carnes et al., 2014 [92]

Закінчення таблиці 1.1

<i>SIX1/ SIX6 (14p22- 23)</i>	rs10483727	ВШ=1,27; p<0,05	Білі амери- канці	ПВКГ та стоншення нервових волокон сітківки	Carnes et al., 2014 [92]
<i>TNF (6p21.3)</i>	rs4645836	ВШ=0,63; p=0,017	CN	ПВКГ, протективна дія	Wang et al., 2012 [266]
<i>ZP4 (1q43)</i>	rs693421	ВШ=1,4; p=0,0082	KR	ПВКГ	Kim et al., 2014 [172]
<i>TP53 (17p13.1)</i>	rs1042522	ВШ=2,1; p<0,05	IN	Алель Pro72 підвищує ризик ПВКГ	Neamat- zadeh et al., 2015 [208]
<i>TP53 (17p13.1)</i>	rs1042522	ВШ=2,1; p<0,05	IN	Алель Pro72 підвищує ризик ПВКГ	Neamat- zadeh et al., 2015 [208]
<i>NOS3 (7q36)</i>	rs2070744	ВШ=1,86; p<0,0001	EG	rs2070744 підвищує ризик виникнення глаукоми	Emam et al., 2014 [109]
<i>SLC23A2 (20p13)</i>	rs1279683	ВШ=1,67; p=0,010	Med.r.	ПВКГ та рівень вітаміну С в плазмі крові	Zanon- Moreno et al., 2011 [287]
<i>SLC23A2 (20p13)</i>	rs1279683	ВШ=2,47; p<0,001	Med.r.	ПВКГ та рівень вітаміну С в плазмі крові	Zanon- Moreno et al., 2013 [286]
<i>GSTT1/ GSTM1 (1p13.3)</i>	<i>T1-null/ M1-null</i>	ВШ=5,67; p=0,06	KSA	ПВКГ	Abu-Amero et al., 2008 [75]
<i>GSTT1/ GSTM1 (1p13.3)</i>	<i>T1-null/ M1+</i>	ВШ=3,46; p<0,005	TR	ПВКГ	Unal et al., 2007 [263]
<i>APOE (19q13.2)</i>	rs429358, rs7412	ВШ=2,75; p=0,034	KSA	ПВКГ	Al-Dabbagh et al. [130]

Примітки: JP – Японія; NL – Нідерланди, GB – Великобританія; CN – Китай; KR – Корея; АК – афро-карибська раса; AU – Австралія; NZ – Нова Зеландія; BR – Бразилія; EST – Естонія; IN – Індія; EG – Єгипет; TR – Туреччина; KSA – Саудівська Аравія; Med.r. – середземноморська раса

Варто також відмітити, що серед великої кількості досліджень, послідовні результати були отримані для генів *ATOH7* [94, 117, 180, 196,], *CDKN2B(-AS1)* [89, 91, 103, 117, 196], *GSTT1/GSTM1* [75, 165, 234, 263], *Six1-Six6* [103, 117] і *TMCO1* [216, 241], що підтверджує їх патогенетичну роль.

Проте, у країнах близького сходу, у жодного з перелічених генів не було підтверджено асоціації з ПВКГ, за винятком гену глутатіон-S-трансферази (GST), що може бути підґрунтям для подальших досліджень, виділяючи роль антиоксидантів та/або окисного стресу, що є одними з провідних механізмів в патогенезі ПВКГ в даній популяції. Ця точка зору підтверджується нещодавніми мета-аналізами, котрі вивчали асоціацію поліморфізмів генів GST та ризику захворювання [148, 193, 284].

У зв'язку з тим, що провідну роль в патогенезі ПВКГ відіграє апоптоз гангліонарних клітин сітківки, увагу дослідників привертає ФНП- $\alpha$ , який впливає на міжклітинну інтеграцію та реалізацію механізмів апоптозу [1]. Н. А. Логунова зі співав. у результатах своїх досліджень показали, що поліморфізм гену ФНП- $\alpha$  збільшує ризик ПВКГ у носіїв проапоптотичних алельних варіантів гену та впливає на прогресування хвороби [37].

В багатьох країнах проводяться дослідження з метою виявлення асоціації генів металопротеїнази з ризиком ПВКГ [161, 199, 204]. S. Micheal зі співав. виявили, що rs1799750 (-1607 1G/2G) *MMP1* та rs17576 *MMP-9* можуть виступати в якості гендерних факторів ризику розвитку ПВКГ в популяції Пакистану [202].

Проведений Y. Zhang зі співавторами мета-аналіз виявив асоціацію rs17576 та rs3918249 гена металопротеїнази *MMP-9* із ризиком ПВКГ. Продемонстровано, що генотип *G/G* rs17576 підвищує ризик захворювання, в той час як rs3918249 в кавказькій популяції має протективний ефект.

A. Nowak зі співав. в результаті досліджень виявили наявність асоціації поліморфізмів генів *BDNF* (rs2030324), *APOE* (rs449647) та



*HSP70-1* (rs1043618) з ризиком розвитку ВПКГ в польській популяції [213].

Механізми, що лежать в основі ушкодження гангліозних клітин сітківки не до кінця вивчені, тож пошуки генів-кандидатів продовжуються [118]. Виявлення генів-кандидатів, котрі обумовлюють патогенез глаукоматозного процесу є актуальним завданням сучасної медицини, оскільки отримання нових даних дасть можливість проводити дослідження в напрямку ранньої доклінічної діагностики та патогенетичної терапії ПВКГ [112, 113, 125, 225, 271].

### **1.3. Зв'язок поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (*GSTM1* і *GSTT1*) з розвитком та прогресуванням первинної відкритокутової глаукоми**

Останнім часом з'являється все більше публікацій, котрі свідчать, що інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів та окисний стрес є невід'ємним компонентом нейродегенерації та апоптозу гангліозних клітин сітківки [257, 285]. З іншої сторони існують захисні механізми протидії окисного пошкодження, до яких відноситься каталаза, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази і глутатіон-S-трансферази.

Глутатіон-S-трансфераза (GST) – мультигенне сімейство ферментів, які відіграють важливу роль в системі антиоксидантного захисту, в процесах детоксикації та ліквідації ксенобіотиків, в тому числі канцерогенів, окислювачів, токсинів та лікарських засобів [108].

У людини сімейство ферментів глутатіон-S-трансферази налічує вісім класів: Alpha (GSTA), Mu (GSTM), Pi (GSTP), Theta (GSTT), Kappa (GSTK), Zeta (GSTZ), Omega (GSTO), і Sigma (GSTS) [162]. Ферменти глутатіон-S-трансферази відносяться до другої фази системи дезінтоксикації із здатністю каталізувати кон'югацію відновленого глутатіону з широким розмаїттям електрофільних речовин, забезпечують захист організму від ендогенного окисного стресу, екзогенних токсинів, та знешкоджують продукти окиснення ліпідів та ДНК [8, 108, 162, 166, 248, 285].

Поряд із іншими патогенетичними факторами ПВКГ, окисне пошкодження, яке викликане утворенням реактивних форм кисню, сприяє ушкодженню нейронів сітківки, що підтверджено на багатьох дослідженнях проведених як *in vivo*, так і *in vitro* [82, 246]. Недостатність систем антиоксидантного захисту в тканинах ока, насамперед – відновленого глутатіону, призводить до окиснення біомолекул та поступового окисного ушкодження тканин.

Таким чином, ушкодження дренажних шляхів водянистої вологи ока ускладнюється збільшенням внутрішньоочного тиску, що ініціює каскад патогенетичних процесів, котрі в кінцевому рахунку закінчуються апоптозом гангліозних клітин сітківки [248].

Отже, враховуючи описані вище патологічні процеси, актуальність вивчення ушкодження генів, що кодують глутатіон-S-трансферазу не викликає жодних сумнівів.

Регуляцію синтезу глутатіон-S-трансферази забезпечують гени, поліморфізми яких описані в опублікованих результатах вітчизняних та зарубіжних досліджень [146, 192, 237, 245, 283]. Генний кластер, що картований в локусі *1p13.3*, включає 5 генів: *GSTM1* [MIM: 138350], *GSTM2* [MIM: 138380], *GSTM3* [MIM: 138390], *GSTM4* [MIM: 138333] та *GSTM5* [MIM: 138385], а також два псевдогена (*GSTM1P* і *GSTM3P*) [127]. Білкові продукти всіх генів містять біля 217 амінокислотних залишків та дуже схожі між собою: *GSTM2* на 99% аналогічний *GSTM1*, *GSTM3* – на 72%, *GSTM4* – на 87% [133]. Ген *GSTM1* представлений трьома алельними варіантами. Ферментативна активність білків-транскрипторів та безпосередньо глутатіон-S-трансферази залежить від алельного варіанту генів (*GSTM1 A* і *GSTM1 B*) та, таким чином впливає на особливості патологічних процесів та розвиток захворювання.

Тривалі делеції в генах *GSTT1* і *GSTM1* призводять до синтезу білкових продуктів із зменшеною кількістю амінокислотних залишків, такі білки характеризуються зниженою ферментативною активністю. Результатом

тривалої делеції є поява алелі *GSTM1-null* (біля 15 тис. п.н.), а її наявність в генотипі призводить до відсутності синтезу білкового продукту взагалі. Частота «нульової» алелі гена *GSTM1* варіює від от 40% до 60% в залежності від популяції та етнічної групи. У європейців синтез білкового продукту гену *GSTT1* без ферментативної активності внаслідок делеційного поліморфізму зустрічається у 20% населення [135].

Клас тета глутатіон-S-трансфераз знаходиться на 11 хромосомі (11q13) та представлений двома генами: *GSTT1* [MIM: 600436] і *GSTT2* [MIM: 600437] [99].

Існує два алельних поліморфізми гену *GSTT1*: функціонально активний та неактивний, або «нульовий». Алель *GSTT1-null* відмічається повною або частковою делецією, що призводить до втрати синтезу білкового продукту. Відповідно, гомозиготи *GSTT1 null/null* повністю позбавлені даного ферменту, гетерозиготи *GSTT1+ /null* характеризуються зниженою ферментативною активністю («повільні кон'югатори»), гомозиготи *GSTT1 +/+* – мають нормальну глутатіонтрансферазну здатність («швидкі кон'югатори») [141]. Частота гомозиготного по «нульовій» алелі *GSTT1* генотипу серед населення Європи складає від 15% до 30%, серед негроїдної раси делеції зустрічаються частіше, а у азіатів – складають до 60% [135].

Уже більше 10 років ведуться дослідження, присвячені вивченню ролі поліморфізмів *GST* та ризику виникнення глаукоми [285]. Нульові поліморфізми генів глутатіон-S-трансферази M1 (*GSTM1*) і T1 (*GSTT1*) в більшості випадків призводять до погіршення або відсутності ферментативної активності та вивчаються в патогенезі багатьох захворювань, в тому числі – глаукоми [246].

Делеційні поліморфізми генів *GSTT1* або *GSTM1* та поліморфізм Pe105Val (A313G) гену *GSTP1*, який локалізований в 5 екзоні (rs1695), характеризуються відсутністю активності білкового продукту [131, 140, 159], та збільшують ризик розвитку різних захворювань, включаючи рак [278], серцево-судинні захворювання [228], захворювання дихальних шляхів [203] і

офтальмологічні проблеми, такі як катаракта та глаукома [163, 249].

Локалізація гену *GSTP1* к наведена на рисунку 1.1. Повна назва гену Glutathione S-Transferase pi 1 (*GSTP1*), ділна 3059 п.н. Він знаходиться на 11 хромосомі (q13.2). Мутація гену *GSTP1* rs1695 (Chr.11: 67585218 on GRCh38.p7; GCF\_000001405.33) характеризується заміною нуклеотиду аденіну на гуанін (A313G), внаслідок чого в первинній структурі білка відбувається заміна амінокислоти ізолейцину на валін (Ile105Val). Локалізація поліморфізму rs1695 та сіквенс близько розташованих поліморфізмів наведений на рисунках 1.2 та 1.3.

The screenshot displays the NCBI Variation Viewer for the *GSTP1* gene on chromosome 11. The top section shows the gene's location on the chromosome map. Below, the gene details are shown:

- Gene: *GSTP1*
- Title: glutathione S-transferase pi 1
- Location: 67,583,595..67,586,653
- Length: 3,059
- Position: 67,585,174
- Merged features: NP\_000843.1 and NM\_000852.3

The bottom section shows a table of nearby variants:

Variant ID	Location	Variant type	Gene	Mole cons
nsv984845	198,510 - 135,074,876	copy number variation	SPTBN2 and 1560 more	
nsv2770252	230,616 - 135,068,576	copy number variation	SPTBN2 and 1556 more	
nsv436655	1,598,336 - 71,563,546	inversion	SPTBN2 and 965 more	
nsv1077765	1,599,067 - 71,564,769	inversion	SPTBN2 and 965 more	

Рис. 1.1. Локалізація гену Glutathione S-Transferase pi 1 (*GSTP1*) згідно до GRCh38.p7 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/?q=rs1695>)

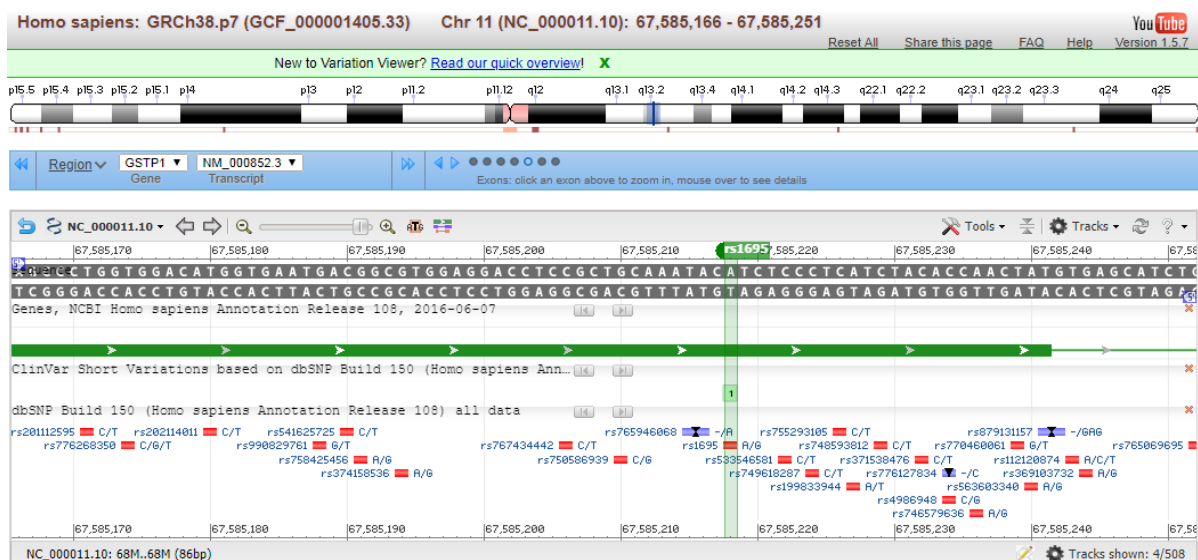


Рис. 1. 2. Сіквенс поліморфізмів гена *GSTP1*

Як видно з цих рисунків, ген *GSTP1* має низку поліморфізмів, однак не всі вони мають патологічне значення. Поліморфізм rs1695 відноситься до місенс-мутацій, та широко відомий під іншими назвами: Archive dbSNP – rs4609, rs56971933, rs947894, rs1138257, rs2230827, rs17353321, rs11553891, rs17856342; ClinVar – RCV000211146, RCV000211325, RCV000211269, RCV000437330; PharmGKB – PA166154249; Uniprot – VAR\_014499.

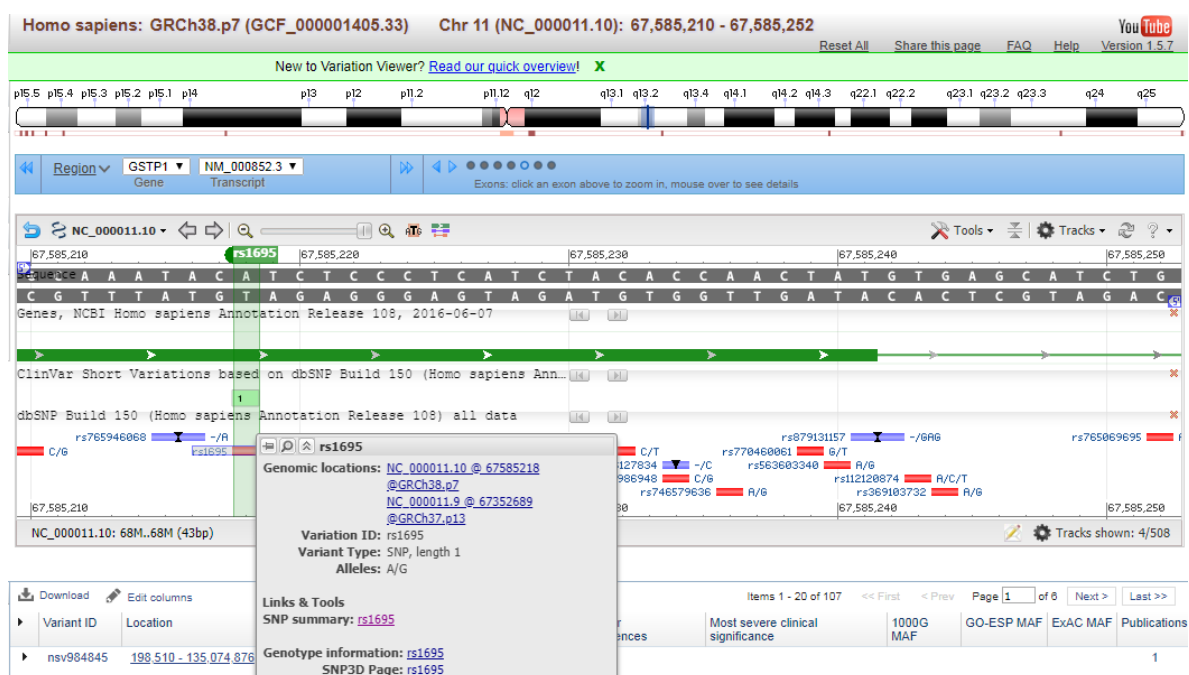


Рис. 1.3. Характеристика поліморфізму rs1695 гена *GSTP1*

згідно до GRCh38.p7

Значення поліморфізмів *GSTM1* і *GSTT1* в якості можливих факторів ризику розвитку ПВКГ досліджувалось в різних популяціях по всій земній кулі, а отримані результати часто суперечать один одному [146, 153, 159, 237, 245, 283].

Ген глутатіон S-трансферази му 1 (*GSTM1*) згідно до GRCh38.p7 має локалізацію на 1 хромосомі: Chr 1 (NC\_000001.11): 109,687,201 – 109,694,340 (рис. 1.4) та довжину 5950 п.н.

Ген глутатіон S-трансферази theta 1 (*GSTT1*) згідно до GRCh38.p7 має локалізацію на 22 хромосомі: Chr 22 (NT\_187633.1): 269,490 – 279,304 (рис. 1.5) та довжину 8179 п.н.

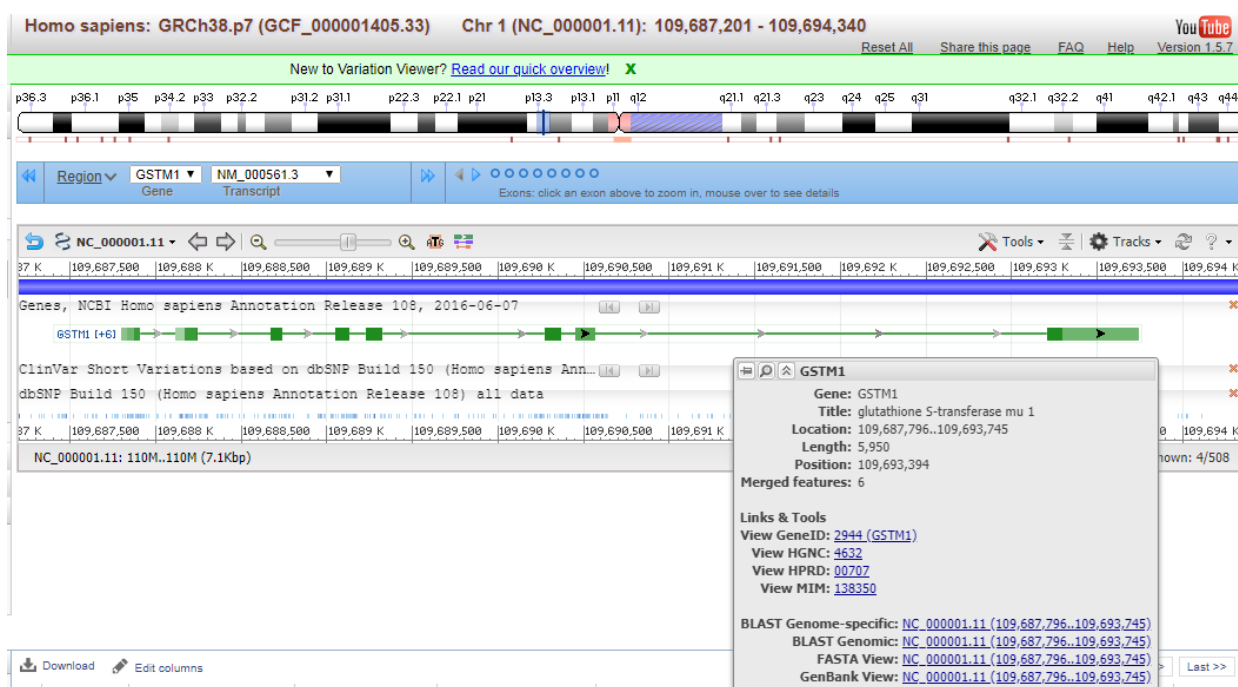


Рис. 1.4. Локалізація гену Glutathione S-Transferase mu 1 (*GSTM1*) згідно до GRCh38.p7 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/>)

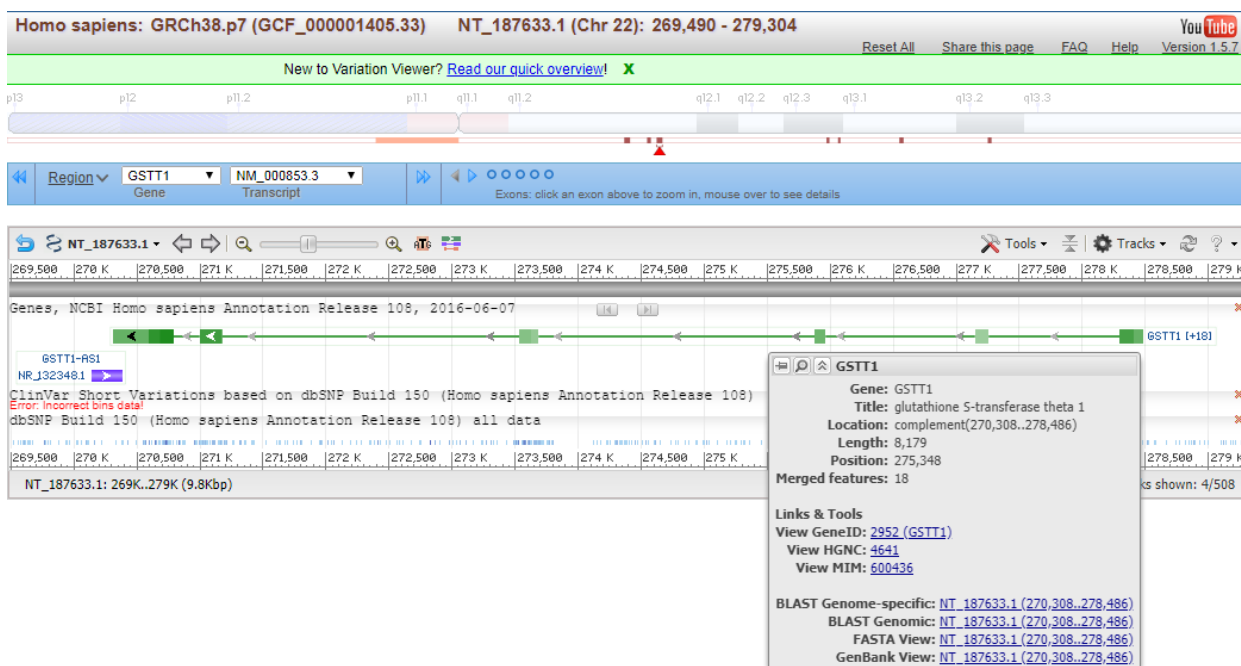


Рис. 1.5. Локалізація гену Glutathione S-Transferase theta 1 (*GSTT1*) згідно до GRCh38.p7 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/>)

В залежності від раси, дослідження демонструють, що поліморфізми *GSTM1* і *GSTT1* підвищують ризик ПБКГ або носять протективний ефект [70, 87, 153, 164, 231, 233, 262, 279], або ж не підтверджують жодної асоціації із захворюванням [170, 280].

Результати мета-аналізу проведеного Y. Yu та ін. демонструють, що підвищений ризик глаукоми пов'язаний з об'єднанням «нульового» генотипу *GSTM1* і поліморфізму *Ile105Val* гену *GSTP1* (ВШ=1,86;  $p=0,012$ ). В той же час «нульовий» генотип *GSTT1* та *GSTP1* разом мають протективний ефект (ВШ=0,60;  $p=0,051$ ) [285].

З іншої сторони дослідження виконані E. Juronen та ін. свідчать, що позитивний генотип *GSTM1* є фактором ризику у розвитку ПБКГ [164]. Однак інші праці демонструють, що саме «нульовий» генотип *GSTM1* є фактором ризику виникнення ПБКГ [87, 231], в той час як інше дослідження не виявило асоціації даного генотипу з глаукомою [114].

М. Jansson та ін., повідомили, що не виявили жодного зв'язку між «нульовим» генотипом гену *GSTM1* та ПБКГ в шведській популяції [156, 237,

245]. За результатами С. Т. Silva, у центрально-східному регіоні Бразилії «нульовий» генотип *GSTM1* зустрічався частіше у пацієнтів з ПБКГ у порівнянні із здоровими людьми ( $p=0,0004$ ; ВШ=6,7; 95% ВІ=2.7-20.3).

Також показано, що комбінація «нульового» генотипу *GSTM1* з позитивним генотипом *GSTT1* вірогідно частіша у пацієнтів з ПБКГ ( $p=0,02$ ; ВШ=3,1; 95% ВІ=1.2-7.9) [245]. Аналогічні результати були опубліковані при вивченні «нульового» генотипу гену *GSTM1* у мексиканській та турецькій популяціях [153], а також серед населення Ірану та Естонії [237, 245]. Крім того, недавні мета-аналізи не виявили істотного зв'язку «нульових» генотипів *GSTM1* та *GSTT1* з ПБКГ у кавказців [146, 283].

Результати повномасштабного мета-аналізу Y. Lu, в якому опрацьовано дані досліджень присвячених вивченню поліморфізму гену *GSTM1* (1711 пацієнтів з ПБКГ та 1537 контролів) та *GSTT1* (1306 хворих та 1114 контролів) не виявили асоціації «нульових» генотипів *GSTM1/GSTT1* з ризиком ПБКГ (*GSTT1*: ВШ=1,26; 95% ВІ=0,77-2,06;  $p=0,365$ ; *GSTM1*: ВШ=1,19, 95% ВІ=0,82-1,73,  $p=0,361$ ). Лише за умов урахування расової приналежності такий ризик був вірогідно значущим для населення Східної Азії (ВШ=1,41, 95% ВІ=1,04-1,90,  $p=0,026$ ), але не для кавказців ( $p=0,6$ ) та латиноамериканців ( $p=0,8$ ) [192].

Отже, опрацювання даних мета-аналізів, свідчило, що підвищений ризик розвитку ПБКГ спостерігається у носіїв подвійного «нульового» генотипу генів *GSTM1* і *GSTT1* при врахуванні расової приналежності; значення цих генотипів залежно від статі не виявлене [248].

У дослідженні Lavaris A., визначено, що носії «нульового» генотипу *GSTM1* у грецькій популяції мають вищий ризик розвитку ПБКГ (ВШ=1,86; 95% ВІ=1,07-3,21;  $p=0,03$ ), а в іранській популяції виявлено вірогідну різницю розподілу «нульових» генотипів *GSTM1/GSTT1* між пацієнтами з ПБКГ та здоровими людьми (відповідно, 53,7% і 17,1% проти 34,0% і 15,0%), що було статистично значимим ( $p=0,03$ ) [238].



## Резюме до розділу 1

Таким чином проведений аналіз літератури з теми, яка досліджується в дисертації, встановив наступне. За даними ВООЗ, глаукома посідає друге місце серед захворювань, незворотнім наслідком яких є сліпота, та складає від 0,6% до 33,0%. ПВКГ складає 50% випадків всіх глауком, та може стати причиною необоротної сліпоти для 80 мільйонів людей у всьому світі до 2020 року. Серед Європейської популяції станом на 2015 рік було зареєстровано 7,81 млн. випадків ПВКГ, а до 2020 року прогнозується 8,3 млн. та 8,82 млн. – до 2025 року. Не існує спільної думки про значення «нульових» генотипів генів *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* як факторів ризику ПВКГ; результати досліджень та мета-аналізів часто суперечать та надзвичайно чутливі до расової приналежності досліджуваної вибірки. В Україні не було проведено дослідження щодо визначення діагностичної та прогностичної ролі делеційного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (GST) у розвитку та прогресуванні ПВКГ, що і визначає актуальність та необхідність проведення даної роботи.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Дизайн. Матеріал клінічних досліджень

Клінічні дослідження виконані у 2016-2020 р.р. на базі ТОВ «Британський офтальмологічний центр» та Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока» – клінічній базі кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

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 (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та законодавства України.

Під спостереженням перебувало 172 хворих з ПВКГ I-IV стадій.

Критерії включення хворих в дослідження:

1. Хворі з ПВКГ з української популяції, які народились і постійно проживають в Україні.
2. Вік хворих – 40-72 роки.
3. Наявність інформованої згоди на участь в дослідженні.

Критерії виключення хворих з дослідження:

4. Цукровий діабет I та II типу.
5. Судинні захворювання.
6. Системні захворювання.
7. Хронічні інфекційні захворювання.
8. Очні хвороби та травми (все що може привести до порушення гідродинаміки і вторинної глаукоми, в тому числі катаракта, що набухає).

9. Аутоімунні захворювання.
10. Хворі, що були підвержені радіаційному впливу.
11. Хворі, що були підвержені впливу солей тяжких металів та інших шкідливих чинників виробництва, що могли призвести до підвищення ВГД.

Використовували класифікацію первинної глаукоми А. П. Нестерова і А. Я. Буніна (1976 р.) і класифікацію периметричних змін за стадіями глаукоми [11, 34].

Серед хворих з ПВКГ чоловіків було 78, жінок – 94. Давність захворювання склала від одного до трьох років. Ці пацієнти склали основну групу спостереження. Розподіл хворих за стадією ПВКГ був таким. I стадія – 38 (22,1%), II стадія – 44 (25,6%), III стадія – 40 (23,3%) та IVстадія – 50 (29,0%). Нормальний рівень внутрішньоочного тиску (до 20 мм рт. ст.) реєструвався у 56 (32,6%) хворих, помірно підвищений – у 54 (31,4%) і високий – у (вище 32 мм рт. ст.) – у 62 (36,0%). За тривалістю захворювання пацієнти розподілилися таким чином: до 1 року – 52 (30,2%), 1-2 року – 58 (33,7%) і 2-3 роки – у 62 (36,1%). У жодному випадку статистичної значущості різниці виявлено не було, що вказувало на статистичну однорідність груп.

Групу контролю склали 98 осіб (47 чоловіки та 53 жінок) без діагнозу глаукома. Вік пацієнтів становив 42-75 років. Обидві групи були статистично порівнянні за статтю та віком.

## **2.2. Методи клінічних досліджень**

Загальноклінічні дослідження включали в себе загальний аналіз крові, рівень глюкози крові, коагулограму, загальний аналіз сечі, електрокардіографію, флюорографію. Хворі оглядалися стоматологом, оторінолангологом і стоматологом для виключення супутньої патології, яка впливає на регуляцію ВОТ.

Офтальмологічне обстеження включало в себе візометрію, комп'ютерну периметрію Humphrey, апланаційну тонометрію, ультразвукову

кератопахиметрію, авторефрактометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію.

Візометрія.

Візометрія виконувалася за допомогою проектора знаків MaXxiline фірми «Schwind» (Німеччина). Гостроту зору досліджували без корекції і з максимальною корекцією.

Статична комп'ютерна периметрія.

Комп'ютерну периметрію виконували на приладі Humphrey Field Analyzer II компанії «Carl Zeiss Meditec» (Німеччина) відповідно до стандартів Всесвітньої глаукомної асоціації. Досліджували диференційний світловий поріг. Застосовували порогову програму 30-2 і використовували алгоритм SLTA-Standard. Застосовували стимул розміром  $0,43^\circ$  (Goldman Size III), який пред'являли на білому екрані з експозицією 100-200 мс. Вивчали найбільш важливі показники, на які орієнтувалися при аналізі отриманих даних:

- MD (mean deviation) – середнє відхилення світлочутливості сітківки, досліджуваної в кожній точці порогового тестування від аналогічного результату, характерного для середньої вікової норми;

- PSD (pattern standard deviation) – паттерн стандартне відхилення

Порівнювали результати в тестованих річках між собою і наскільки отримана у даного хворого форма пагорба зору відхиляється від нормальної.

Апланаційна тонометрія.

Тонометрію виконували апланаційним тонометром Гольдмана Keeler D-KAT.

Ультразвукова кератопахиметрія.

Ультразвукову кератопахиметрію виконували на апараті Bio & Pachy Meter AL-1000 фірми «Tomey» (Японія).

Авторефрактометрія.

Авторефрактометрію виконували на апараті Auto Refractometer TR-3000 фірми «Tomey» (Японія).

Біомікроскопію.

Біомікроскопію виконували на щілинній лампі Haag Streit BERN 900 (Німеччина).

Гоніоскопія.

Гоніоскопію виконували за допомогою лінзи Гольдмана.

Офтальмоскопія.

Офтальмоскопію виконували за допомогою трьохдзеркальної лінзи Гольдмана і щілинної лампи Haag Streit BERN 900 (Німеччина).

Оптична когерентна томографія.

Оптичну когерентну томографію виконували на приладі SOCT Sorernicus компанії «OPTOPOLTechnology» (Польща) та «STRATUS OCT 3000» фірми «Carl Zeiss» (Німеччина). За допомогою оптичної когерентної томографії оцінювали основні стереометричні параметри:

- об'єм нейроретинального обідка ( $V_{rim} \text{ mm}^3$ );
- сумарна товщина шару нервових волокон (mean TSNIT  $\mu\text{m}$ ).

Також оцінювали коефіцієнт відношення площі екскавації до площі диска зорового нерву (Area cup / disc ratio). Нормальним вважали значення цього коефіцієнта від 0,0 до 0,9.

Спостереження за пацієнтами основної та контрольних груп проводили протягом 3-х років.

У хворих з первинною глаукомою вивчали динаміку глаукомного процесу за допомогою перерахованих вище клінічних методів дослідження.

У хворих контрольної групи протягом періоду спостереження вивчали стан гідродинаміки і зорових функцій.

Досліджували зв'язок прогресування глаукомного процесу у хворих контрольної групи і порушень гідродинаміки і дебюту глаукоми у хворих групи контролю.

### **2.3. Методи молекулярно-генетичних досліджень**

Для молекулярно-генетичних досліджень використовували венозну кров, яку набирали в стерильних умовах у вакутайнери («Sarstedt», Німеччина)

обсягом 2,7 мл. Використовували вакутайнери з фіолетовою кришкою, які містили калієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA, 11,7 мМ) як антикоагулянт. Пробірки маркували та заморожували при температурі  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Забір крові проводили кваліфікованими медичними сестрами із дотриманням правил медичної асептики та антисептики та тільки після повного ознайомлення пацієнта з метою та завданнями дослідження та підписання ним інформованої згоди.

Виділення геномної ДНК проводили з використанням реактивів PureLink® Genomic DNA Kits For purification of genomic DNA, виробник INVITROGEN (США). Набори PureLink® дозволяють швидко і ефективно очищати ДНК. Комплект призначений для ефективного виділення геномної ДНК з клітин і тканин ссавців, щурячих і мишачих хвостів, зразків крові, мазків, бактеріальних препаратів, фіксованих формаліном або парафіном тканин, та інше. Після підготовки лізатів, ДНК швидко очищали від лізованих речовин, використовуючи процедуру засновану на методиці центрифугування за допомогою змінних колонок.

На першому етапі проводили інкубацію з Digestion Buffer та протеїназою K, потім шляхом центрифугування позбавляли від продуктів денатурації та лізису, для попередження контамінації додатково інкубували з РНК-азою. Лізат додавали у хроматографічну колонку та тричі проганяли через неї за допомогою промиваючого буферу. За допомогою буферу для елюції ДНК знімали з колонки у аналітичну пробірку. Концентрація ДНК складала від 5 до 25 мг на пробу, що було достатньо для проведення ПЛР.

Аналіз поліморфних ДНК-локусів здійснювали з використанням уніфікованих тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США).

Поліморфізм гена glutathione S-transferase pi 1 (*GSTP1*) rs1695 має локалізацію Chr.11:67585218 on GRCh38. Сіквенс ділянки що аналізується –

CGTGGAGGACCTCCGCTGCAAATAC[A/G]TCTCCCTCATCTACACSSAАСТАТGT, поліморфний кодон АТC/GTC. Цей поліморфізм представляє собою просту нуклеотидну заміну А на G, яка призводить до заміни амінокислоти (місенс-мутація) ізолейцину на валін у 105 положенні білку-транскрипту (I105V). «Дикою» алеллю є алель G, мутантною – алеллю А. Загальна частота алелі G складає  $T=0,3526/1766$  за даними MAF Source: 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org/node/>).

Згідно технології виконання аналізу, на першому етапі визначення проводили інкубацію досліджуваного матеріалу з системою праймерів, які фланкують ділянки ДНК генів, що аналізуються, в присутності ДНК-полімерази в автоматичному ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 2400 (Applied Biosystems, США) за наступною програмою: первинна денатурація при 93°C протягом 2 хв., після якої слідували 30 циклів, які склалися з денатурації при 96°C протягом 10 сек, відпалу праймерів за 62°C протягом 15 сек, елонгації при 72°C протягом 20 сек. Останній етап – синтез при 72°C протягом 10 сек. Дані з ампліфікатора обробляли програмою RealTime\_PCR яка синхронізована з ампліфікатором. Отримані результати значень порогів (Ct – cycle threshold) циклів ампліфікації обробляються автоматично.

Поліморфізми *GSTM11* і *GSTT1* визначали шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною детекцією. Виявлення делеційного поліморфізму в генах *GSTM1* і *GSTT1* проводили з використанням набору реагентів «АмпліСенс® GSTT1/GSTM1-EPh» (ТОВ «ІНТЕРЛАБСЕРВІС», Росія). Набір дозволяє виявляти гомозиготні варіанти по делеціям в генах *GSTM1* і *GSTT1*. Технологія дослідження включала в себе три послідовних етапи: екстракцію (виділення) ДНК зі зразків клінічного матеріалу (кров), ампліфікацію ділянок генів *GSTM1* і *GSTT1*, що містять делеційні поліморфізми, за допомогою специфічних праймерів і ферменту

Тақ-полімерази, а також – електрофоретичної розподіл ампліфікованих фрагментів в агарозному гелі з наступною їх візуалізацією в прохідному ультрафіолетовому світлі з комп'ютерної фотозйомкою. В якості внутрішнього контролю використовували ген альбуміну (*ALB*), фрагмент якого на електрофореграмі повинен бути присутнім завжди.

Матеріалом для дослідження служать проби ДНК, виділені із зразків периферичної крові. Кров забирали з допомогою вакуумних систем типу «Vacutainer» містили консервант K2-EDTA.

Перед екстракцією ДНК проводили пробопідготовку за допомогою реагенту «ГЕМОЛИТИК» (ФГУН ЦНДІЕ Росспоживнагляду, Росія), призначеного для селективного (осмотичного) лізису еритроцитів. Після відмивання осад лейкоцитів використовували для екстракції ДНК, яку здійснювали з використанням комплектів реагентів «ДНК-сорб-В» (ФГУН ЦНДІЕ Росспоживнагляду, Росія). При цьому матеріал обробляли лізуючим розчином в присутності частинок сорбенту.

На першому етапі ДНК вибірково пов'язувалася сорбентом, а інші компоненти матеріалу видаляли разом із залишками лізуючого розчину. Потім, додаванням розчину ТЕ-буфера для елюції і центрифугуванням забезпечували зворотний перехід ДНК з поверхні сорбенту в розчин, який використовували для наступного етапу технологічного процесу. Оптимальна концентрація ДНК для проведення ПЛР становила 1-3 нг/мкл.

Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 2400 (Applied Biosystems, США) за програмою з «гарячим стартом». Для цього пробірки з 10 мкл виділеної ДНК і компонентами реакційної суміші з набору реактивів «АмплиСенс®GSTT1/GSTM1-EP» поміщали в робочу матрицю термоциклеру. Програма подальшої інкубації наведена в таблиці 2.1.



Таблиця 2.1

**Програма ампліфікації локусів генів *GSTM1* і *GSTT1*, що містять делеційні поліморфізми**

Блок програми	Температура, °C	Тривалість, сек	Кількість циклів
1	95	300	1
2	95	10	45
	69	10	
	72	15	
3	72	120	1
4	10	зберігання	-

Аналіз продуктів ампліфікації проводили після електрофоретичного розділення фрагментів ДНК в агарозному гелі (концентрація агарози 1,7%) з їх фарбуванням бромидом етидію. Був використаний комплект реагентів для електрофоретичної детекції продуктів ампліфікації «ЕФ» (ФГУН ЦНДІЕ Росспоживнагляду, Росія). У кожному ряду смужок гелю присутні негативний і позитивний контролю ПЛР (К<sup>-</sup> і К<sup>+</sup>, відповідно) і негативний контроль екстракції (ОК).

Форез здійснювали при напруженості електричного поля 10 В/см від джерела постійного струму «Ельф-4» (ТОВ «ДНК-Технологія», Росія). Візуалізацію і комп'ютерну реєстрацію здійснювали в прохідному ультрафіолетовому світлі при довжині хвилі 312 нм в транслюмінаторі "TFX-20 M" ("Vilber Lourmat", Франція). Аналіз результатів ПЛР-дослідження проводили за наявністю або відсутністю на електрофореграмі специфічних смуг ампліфікованої ДНК, що містять делеційний поліморфізм генів *GSTM1* і *GSTT1* гена *ALB* (внутрішній контроль тест системи):

*GSTM1* – 219 bp;

*ALB* – 350 bp;

*GSTT1* – 459 bp.

Результати аналізу поліморфізму в генах *GSTM1* і *GSTT1* наведено на рис. 2.1.

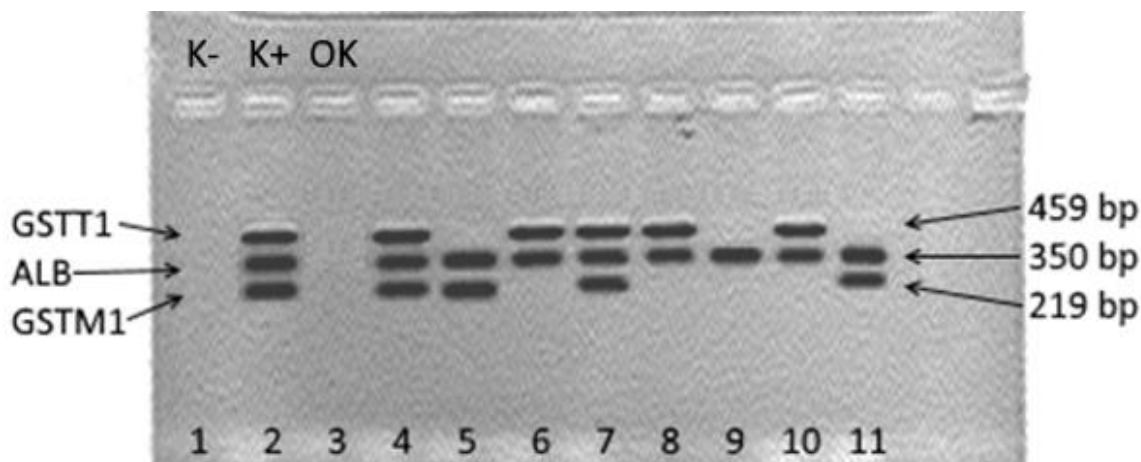


Рис. 2.1. Результати аналізу поліморфізму в генах *GSTM1* і *GSTT1*

Оціночні критерії, дотримання яких підтверджувало достовірність ПЛР: в доріжках, відповідних негативному контролю ПЛР – К- (№1) та негативного контролю екстракції – ОК (№3) смуг бути не повинно; в смужці, відповідній позитивному контролю ПЛР – К + (№2) повинні бути присутніми три смуги на рівні 459, 350 і 219 bp; в смужках досліджуваного матеріалу (№4-№11) смуга на рівні 350 bp (внутрішній контроль за геном *ALB*) повинна бути у всіх пробах, що містять ДНК людини. Інтерпретація результатів в смужках досліджуваного матеріалу: присутність всіх трьох смуг (смужки №4 та №7) – делеційного поліморфізму не виявлено; відсутність смужки тільки на рівні 459 bp (смужки №5 і №11) – делеційний поліморфізм в гені *GSTT1*; відсутність смужки тільки на рівні 219 bp (смужки №6, №8, №10) – делеційний поліморфізм в гені *GSTM1*; відсутність двох смуг на рівні 459 bp і 219 bp (доріжка №9) – делеційний поліморфізм в генах *GSTT1* і *GSTM1*.

#### 2.4. Методи статистичних досліджень

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за

допомогою пакета програм Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) и SPSS Statistics 23 (IBM Corp., USA). Перед проведенням статистичної обробки даних визначали характер їх розподілу з використанням тесту Колмагорова-Смірнова (нормальність розподілу приймали, якщо  $p > 0,05$ ).

При нормальному розподілі для характеристик числових показників розраховували середнє арифметичне значення ( $M$ ) і помилку середнього ( $m$ ). При порівнянні двох середніх величин використовували критерій Стюдента для незалежних і залежних (парних) вибірок. Порівняння тьох і більше середніх проводили за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA). Взаємозв'язок між варіаційними рядами оцінювали за допомогою кореляції Пірсона ( $r$ ).

При розподілі даних, відмінному від нормального, числові показники характеризували медіаною варіаційного ряду ( $Me$ ), 1-м і 3-м квантилем ( $Q1$ ;  $Q3$ ). Порівняння двох незалежних варіаційних рядів здійснювали з використанням критерія Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test), тьох і більше – критерія Крускала-Уолліса (H-test Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks). Парні (залежні) вибірки порівнювали за допомогою критерію знаків (Sign Test). Взаємозв'язок оцінювали за допомогою рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ).

Для якісних ознак розраховували показник частоти виникнення, який виражався в абсолютному значенні ( $f$ ). Виконували побудову таблиць спряженості  $2 \times 2$  і більше. При порівнянні частоти для якісних ознак у двох групах використовували точний критерій Фішера (Fisher exact test) у варіанті двостороннього тесту або  $\chi^2$  Пірсона в модифікації Йетса для малих вибірок (Yates corrected Pearson's chi-squared test). Відмінності більше ніж в 2-х групах частотних показників досліджували за допомогою критерію  $\chi^2$ .

Кількісна оцінка величини ефекту для якісних ознак проводилася за показником відношення шансів (ВШ; Odds Ratio – OR), для узагальнення отриманих результатів розраховувався також 95 % вірогідний інтервал (95 % ВІ; Confidence Interval – CI).

Для аналізу факторів, пов'язаних із ризиками розвитку патологічних

процесів і побудови математичних моделей була використана багатofакторна регресія з пакета загальних регресійних моделей (GRM) з покроковим включенням предикторів (Forward stepwise) Для оцінки адекватності моделей розраховували коефіцієнт множинної кореляції ( $R$ ) і коефіцієнт детермінації ( $R^2$ ) и проводили аналіз відмінностей між фактичними і розрахунковими значеннями залежних змінних, а також аналіз залишків між ними.

У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості ( $p$ ) був прийнятий рівним 0,05.

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ, ЗАЛУЧЕНИХ У ДОСЛІДЖЕННЯ ТА РОЗРОБКА ПОКАЗНИКІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ

#### 3.1. Клінічна характеристика пацієнтів

Основну групу випадків склали 172 пацієнти, які мали діагноз ПВКГ. Контрольну групу склали 98 пацієнтів, які такого діагнозу не мали (всього 270 пацієнтів).

У основній групі гендерний склад був такий. Чоловіків було 78 (45%), а жінок – 94 (55%). У контрольній групі гендерний розподіл відповідав такому у основній групі ( $p=0,90$ ): чоловіків було 46 (47%), жінок – 52 (53%).

Вік пацієнтів на момент обстеження складав від 40 до 74 років, в середньому,  $57,3 \pm 1,1$  років. Чоловіки були у віці від 40 до 73 років, в середньому,  $58,8 \pm 1,5$  років. Жінки – були у віці від 40 до 74 років, в середньому,  $56,1 \pm 1,5$  років. Ці показники статистично значуще не відрізнялися ( $p>0,05$ ), що доводило порівнянність основної та контрольної груп і загалом, і за статтю та віком.

Згідно до загальноприйнятого протоколу обстеження хворих із ПВКГ у кожного пацієнта ретельно збирали скарги та анамнез, виконували візометрію, рефрактометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію та інші необхідні дослідження. За їх результатами пацієнту встановлювали стадію ПВКГ за класифікацією Нестерова А.П. [40]. Виділяли чотири стадії: I – початкова, з відсутністю змін периферичних полів зору; II – розвинута, з крайовою ексавацією, дугоподібною скотомою, звуженням полів зору більше ніж на 10 град в назальному сегменті, або концентричне, але не більше 15 град від точки фіксації; III – різко виражена, із різким звуженням полів зору; IV – термінальна, з повною відсутністю зору або неправильною світлопроекцією.

За класифікацією периметричних змін за стадіями глаукоми DDLS для

початкової глаукоми MD складав менш -6 дБ (I стадія), за умов розвиненої глаукомі – менш -12 дБ (II стадія) та за умов далеко зійденої (III-IV стадії) – більш 12дБ [7, 147, 244].

Таке обстеження проводилося всім пацієнтам при первинному обстеженні. Результати розподілу хворих по групам в залежності від стадії ПВКГ наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Кількість хворих у групах (за стадіям ПВКГ)**

Група	Стадія ПВКГ				Статистична процедура	
	I	II	III	IV	$\chi^2$	p
1-а, n (f)	38 (22,1%)	-	-	-	516,00	0,00E-01
2-а, n (f)	-	44 (25,6%)	-	-		
3-а, n (f)	-	-	40 (23,3%)	-		
4-а, n (f)	-	-	-	50 (29,0%)		

Примітки:  $\chi^2$  – критерій ксі-квадрат Пірсона у модифікації Йетса; p – статистична значущість розбіжностей

Пацієнти з I стадією мали тривалість захворювання у середньому 0,4 роки, з II стадією – 2,3 роки, з III стадією – 2,3 роки та з IV стадією – 3,1 роки. Оскільки розбіжності даних мали непараметричний характер розподілу, було проведено аналіз розподілу хворих з розрахунком критерію  $\chi^2$  Пірсона за модифікацією Йетса та значень медіан за критерієм Крускала-Уолліса для незалежних змінних (табл. 3.2 та рис. 3.1).

Було відмічено, що при I стадії переважали хворі, в яких діагноз був встановлений при першому обстеженні (тобто тривалість захворювання складала 0 років) –  $57,9 \pm 8,0\%$ . При II стадії таких хворих виявлено вже не було, переважали хворі з тривалістю захворювання 2 та 3 роки (відповідно,

50,0±7,5% та 40,9±7,4%).

Таблиця 3.2

**Кількість хворих (n, %) за тривалістю захворювання і тривалість  
захворювання (Me (Q1; Q3)) по стадіям ПВКГ**

Тривалість захворювання, роки	Стадія ПВКГ				Статистична процедура	
	I (n=38)	II (n=44)	III (n=40)	IV (n=50)		
0, n (%)	22 (57,9±8,0)	0 (0,0±0,0)	0 (0,0±0,0)	0 (0,0±0,0)	$\chi^2 =$ 205,30	p = 0,00E-01
1, n (%)	16 (42,1±8,0)	4 (9,1±4,3)	0 (0,0±0,0)	0 (0,0±0,0)		
2, n (%)	0 (0,0±0,0)	22 (50,0±7,5)	30 (75,0±6,8)	12 (24,0±6,0)		
3, n (%)	0 (0,0±0,0)	18 (40,9±7,4)	10 (25,0±6,8)	24 (48,0±7,1)		
4, n (%)	0 (0,0±0,0)	0 (0,0±0,0)	0 (0,0±0,0)	14 (28,0±6,3)		
Me (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 1,0)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 2,5)	3,0 (3,0; 4,0)	H = 108,69	p = 0,00E-01

Примітка:  $\chi^2$  – критерій ксі-квадрат Пірсона в модифікації Йетса;  
H – критерій Крускала-Уолліса для незалежних змінних; p – значущість  
розбіжностей

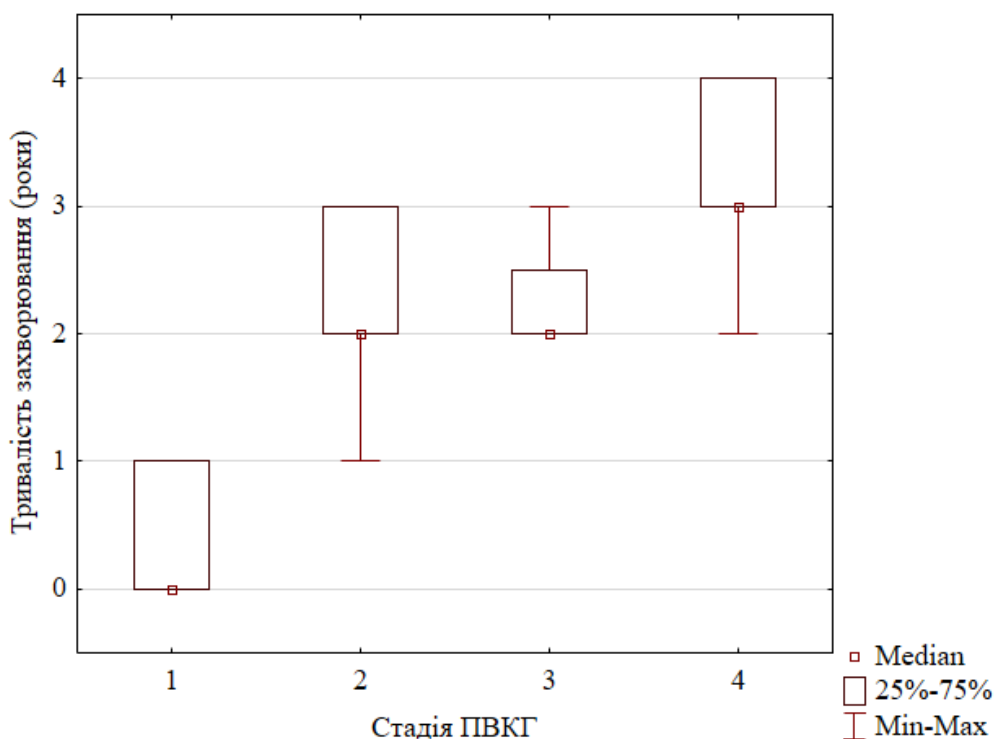


Рис. 3.1. Тривалість розподілу по стадіям ПВКГ

У III стадії були виявлені тільки хворі з тривалістю захворювання 2 (75,0±6,8%) та 3 (25,0±6,8%) роки, тоді як при IV стадії – 2, 3 та 4 роки (максимум – 3 роки, 48,0±7,1%). Отже за стадіями ПВКГ мав місце перерозподіл хворих з мінімальної тривалості захворювання (0 років) при I стадії до максимальної – при IV (4 роки), що було статистично значущим ( $\chi^2=205,30$ ;  $p=0,00E-01$ ). Також було з'ясовано, що незважаючи на відсутність суттєвої різниці між 2-ю та 3-ю групами за показниками медіани (див. рис. 3.1), в цілому, відмічено зростання тривалості захворювання відповідно до стадій ПВКГ від 0 до 3-х років ( $N=10869$ ;  $p=0,00E-01$ ).

Ранжирування результатів вимірювання ВОТ проводили за загальною методикою [43]: нормальний (ранжирувався як 1) – до 20 мм рт. ст.; помірно підвищений (ранжирувався як 2) – до 32 мм рт. ст. та високий тиск (ранжирувався як 3) – 33 мм рт. ст. та вище. Максимальна кількість хворих (табл. 3.3) з 1 рангом ВОТ (57,1%) відмічена у 1-й групі, мінімальна – у 4-й групі (3,6%).

Таблиця 3.3

### Кількість хворих у групах (за рангом ВОТ)

Група	Ранг ВОТ			Статистична процедура	
	1 (n=56)	2 (n=78)	3 (n=38)	$\chi^2$	p
1-а, n (%)	32 (57,1 %)	6 (7,7 %)	0 (0,0 %)	124,31	0,00E-01
2-а, n (%)	16 (28,6 %)	28 (35,9 %)	0 (0,0 %)		
3-а, n (%)	6 (10,7 %)	28 (35,9 %)	6 (15,8 %)		
4-а, n (%)	2 (3,6 %)	16 (20,5 %)	32 (84,2 %)		

Примітки:  $\chi^2$  – критерій ксі-квадрат Пірсона у модифікації Йетса;  
p – статистична значущість розбіжностей

2 ранг ВОТ відмічений вже у 2-й та 3-й групах (по 35,9%). 3 ранг ВОТ загалом не зустрічався у 1-й та 2-й групах, максимум таких хворих відмічений



у 4-й групі (84,2%). Отже, відповідно до збільшення рангу ВОТ перерозподіл хворих визначався з 1-ої у 4-у групу ( $\chi^2=124,31$ ;  $p=0,00E-01$ ).

Абсолютні значення ВОТ і рангу ВОТ надані у таблиці 3.4. За стадіями ПВКГ ВОТ прогресивно збільшувався ( $N=88,76$ ;  $p=0,00E-01$ ).

Таблиця 3.4

### Значення ВОТ і ранг ВОТ за стадіям ПВКГ

Стадія ПВКГ	I	II	III	IV	Статистична процедура	
					N	p
ВОТ, мм р.т.ст.	17,9 (16,6; 18,8)	23,7 (19,2; 25,8)	25,8 (24,3; 28,6)	34,0 (27,0; 36,0)	88,76	0,00E-01
Ранг ВОТ	1,00 (1,00; 1,00)	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (2,00; 2,00)	3,00 (2,00; 3,00)	90,13	0,00E-01

Примітки: Відображення статистичних даних – Me (Q1; Q3); N – критерій Крускала-Уолліса для незалежних змінних; p – статистична значущість розбіжностей

Таж сама закономірність (див. табл. 3.2) стосувалася й показників рангу ВОТ ( $N=90,13$ ;  $p=0,00E-01$ ). Ці тенденції ілюструють також рисунки 3.2 та 3.3.

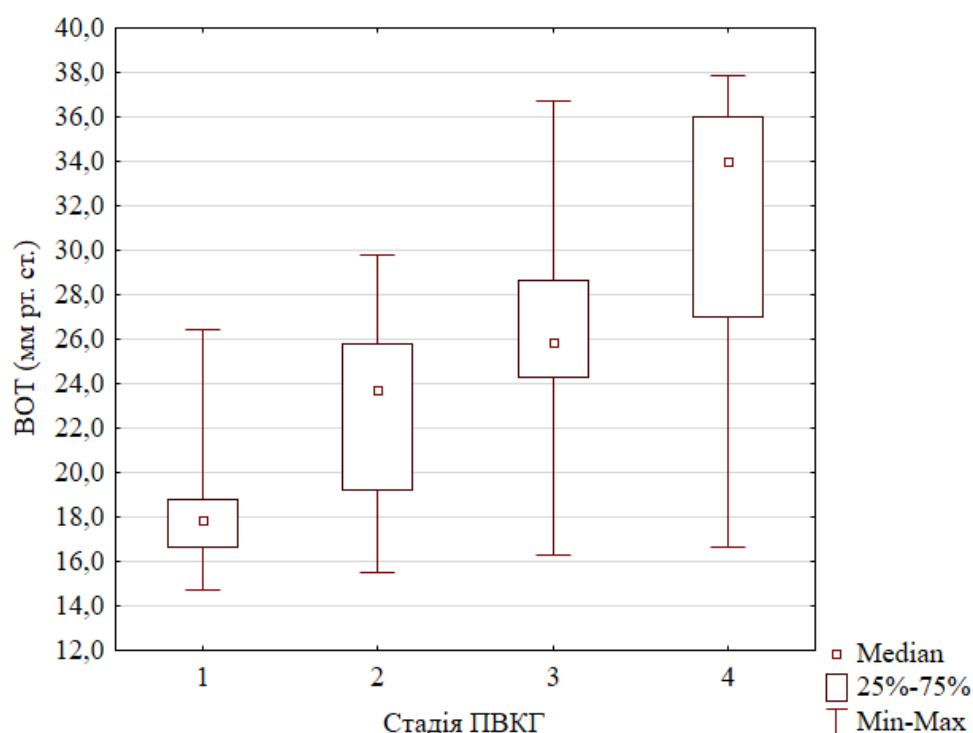


Рис. 3.2. Величини ВОТ за стадіями ПВКГ

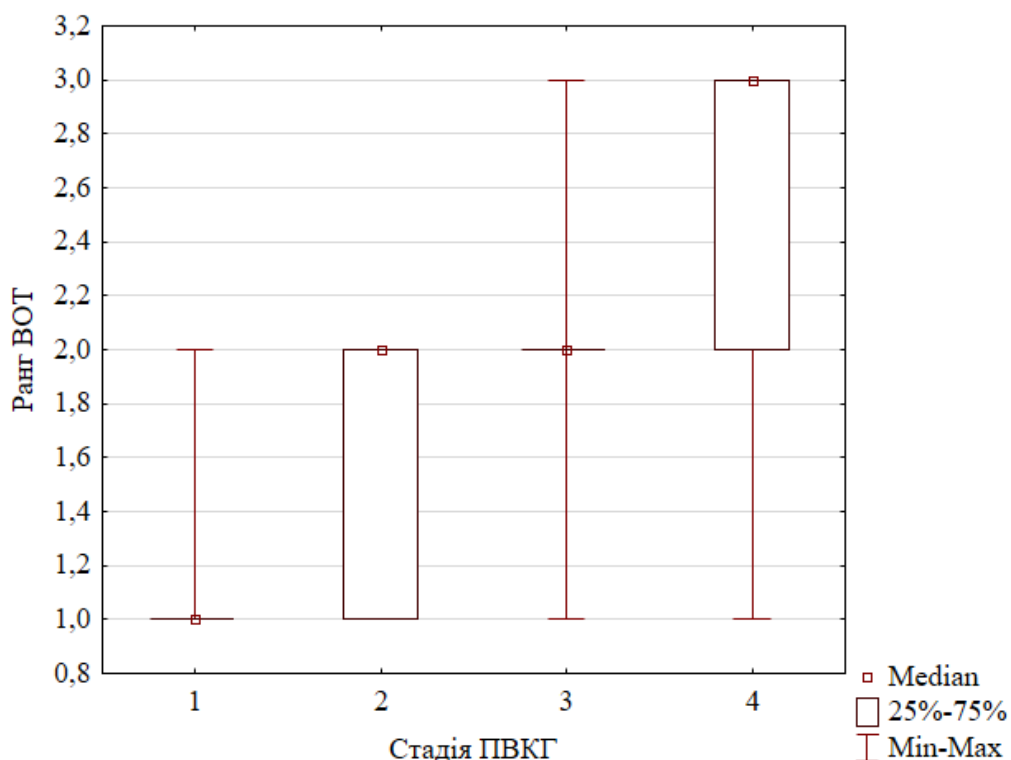


Рис. 3.3 Величини рангу ВОТ за стадіями ПВКГ

### 3.2. Характеристика показників прогресування ПВКГ

Для узагальнення даних по швидкості розвитку патологічного процесу пацієнти були ранжирувані по двом показникам: швидкості розвитку патологічного процесу за стадіями (стадія/рік життя) – ШР<sub>ПВКГ</sub> та швидкістю прогресування за стадіями (стадія/рік хвороби) – ШП<sub>ПВКГ</sub>. Для визначення таких показників доцільно розглянути діаграму (рис. 3.4), що описує часові етапи дослідження пацієнтів з ПВКГ, проведеного в рамках даного дослідження.

Важливо відзначити, що поява початкових ознак ПВКГ (2-й етап) не завжди співпадала з початком спостереження пацієнтів у лікаря (3-й етап). Тому стадії ПВКГ на цих етапах могли не збігатися. У той же час логічним слід вважати твердження, що поява початкових клінічних ознак захворювання мала збігатися у часі з розвитком I стадії ПВКГ. Якщо первинне звернення хворого до лікаря здійснювалося відразу ж після появи початкових ознак захворювання, то тимчасова різниця між 2-м і 3-м етапом була не значною.

Відповідно до цього, стадії ПВКГ на цих етапах збігалися. Якщо ж причиною звернення до лікаря було погіршення стану пацієнта в результаті прогресування захворювання, то стадія ПВКГ на 3-му етапі, швидше за все відрізнялася від стадії на 2-му етапі в бік збільшення.

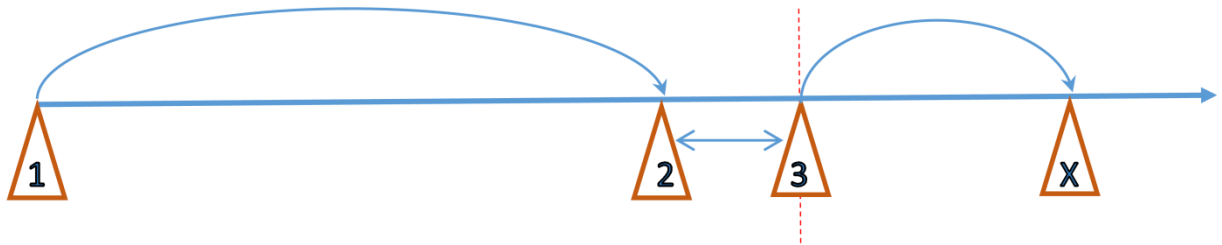


Рис. 3.4. Часові етапи дослідження пацієнтів з ПВКГ

Етапи: 1 – дата (рік) народження; 2 – початок хвороби; 3 – початок спостереження (первинне звернення); X – рік для прогнозування. Інтервали: 1-2 – розвиток ПВКГ; визначався за кількістю років життя пацієнта, протягом яких сформувалася I стадія ПВКГ, цей етап характеризувався швидкістю розвитку патологічного процесу за стадіями (стадія/рік життя) – ШР<sub>ПВКГ</sub>. 2-3 – прогресування ПВКГ; визначався тривалістю захворювання пацієнта і стадією ПВКГ на момент первинного звернення, цей етап характеризувався швидкістю прогресування за стадіями (стадія/рік хвороби) – ШП<sub>ПВКГ</sub>

У зв'язку з такими міркуваннями, розрахунок залежних змінних, які були використані для побудови регресійних рівнянь та характеризували швидкість розвитку і швидкість прогресування ПВКГ було здійснено за такими формулами:

$$\text{ШР}_{\text{ПВКГ}} = C_2 / (B - T_3) \quad (3.1),$$

де: ШР<sub>ПВКГ</sub> – швидкість розвитку захворювання;  $C_2$  – стадія ПВКГ при появі перших клінічних ознак захворювання (2-й етап); B – вік пацієнта і  $T_3$  – тривалість захворювання при первинному зверненні до лікаря (на 3-му етапі).

$$\text{ШП}_{\text{ПВКГ}} = \text{С}_{\text{ТПВКГ}}/\text{ТЗ} \quad (3.2),$$

де:  $\text{ШП}_{\text{ПВКГ}}$  – швидкість прогресування захворювання;  $\text{С}_{\text{ТПВКГ}}$  – стадія ПВКГ і  $\text{ТЗ}$  – тривалість захворювання при первинному зверненні до лікаря (на 3-му етапі).

Приклади розрахунку  $\text{ШР}_{\text{ПВКГ}}$  продемонстровані у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

**Розрахунок швидкості розвитку патологічного процесу за стадіями  
(стадія/рік життя)**

№ з/п	Пацієнт	Стадія на початку обстеження (С <sub>2</sub> )	Вік, роки	Тривалість захворювання (ТЗ), роки	$\text{ШР}_{\text{ПВКГ}}$
1	П., чол.	I	70	0	0,014
2	К., жін.	I	55	0	0,018
3	С., жін.	II	73	2	0,028
4	У., чол.	II	64	2	0,032
5	М., чол.	III	63	2	0,049
6	В., жін.	III	45	2	0,070
7	Р., жін.	IV	71	4	0,059
8	К., чол.	IV	58	2	0,071

Як витікало з розрахунків за формулою (3.1),  $\text{ШР}_{\text{ПВКГ}}$  був прямо пропорційним стадії процесу, яка була встановлена на першому обстеженні та зворотно пропорційним віку хворих (без урахування років тривалості захворювання). Так, наприклад, максимальне значення (0,071) було визначено у хворого К., чоловічої статі, з IV стадією захворювання та відносно молодого віку (58 років) при тривалості захворювання 2 роки.

На відміну від  $\text{ШР}_{\text{ПВКГ}}$ , інший показник –  $\text{ШП}_{\text{ПВКГ}}$ , характеризував швидкість прогресування захворювання по відношенню стадії, визначеної при першому обстеженні до тривалості захворювання – формула (3.2). Приклади розрахунку  $\text{ШП}_{\text{ПВКГ}}$  продемонстровані у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Розрахунок швидкості розвитку патологічного процесу за стадіями  
(стадія/рік життя)**

№ з/п	Пацієнт	Стадія ПВКГ	Тривалість захворювання (ТЗ), роки	ШП <sub>ПВКГ</sub>
1	П., чол., 70 р.	I	0	0,0
2	К., жін., 55 р.	I	0	0,0
3	С., жін., 73 р.	II	2	1,0
4	У., чол., 64 р.	II	2	1,0
5	М., чол., 63 р.	III	2	1,5
6	В., жін., 45 р.	III	2	1,5
7	Р., жін., 71 р.	IV	4	1,0
8	К., чол., 58 р.	IV	2	2,0

Як витікало з розрахунків за формулою (3.2), ШП<sub>ПВКГ</sub> був прямо пропорційним стадії процесу, яка була встановлена на першому обстеженні та зворотно пропорційним тривалості захворювання. При встановленні діагнозу на першому обстеженні швидкість розвитку – склала 0, але при діагностуванні II, III або IV стадій – показник відповідно збільшувався. Це, на нашу думку, дозволяло об'єктивізувати швидкість розвитку патологічного процесу, що було важливим для подальшого математичного аналізу.

Загалом, розрахунок показників у групах хворих (по стадіях ПВКГ) наведений у таблиці 3.7. В цілому, показники збільшувалися з підвищенням стадії патологічного процесу, що було статистично значущим ( $p < 0,05$ ).

Крім того, наявність позитивного кореляційного зв'язку між ними вказувало на паралельний прогресивний зріст обох показників у хворих за стадіями ПВКГ ( $\rho = 0,791$ ;  $p < 0,05$ ).

Графічне відображення показників розвитку ПВКГ та швидкості прогресування надано на рис. 3.5 та 3.6, що дає розуміння розподілу отриманих даних.

Таблиця 3.7

**Показники швидкості розвитку та прогресування глаукоми за  
стадіями ПВКГ (ум. од.)**

Стадія	ШР <sub>ПВКГ</sub>	ШП <sub>ПВКГ</sub>
I	0,018 (0,015; 0,022)	1,000 (1,000; 1,000)
II	0,016 (0,015; 0,021)	1,000 (0,667; 1,000)
III	0,018 (0,017; 0,020)	1,500 (1,250; 1,500)
IV	0,019 (0,014; 0,027)	1,333 (1,000; 1,333)
Статистична процедура	N=3,563; p=0,313	N=60,189; p<0,001
	ρ=0,791; p<0,05	

Примітки: відображення змінних – Me (Q1; Q3); порівняння між групами: N – критерій Крускала-Уолліса; ρ – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена; p – статистична значущість різниць (приймається при p<0,05)

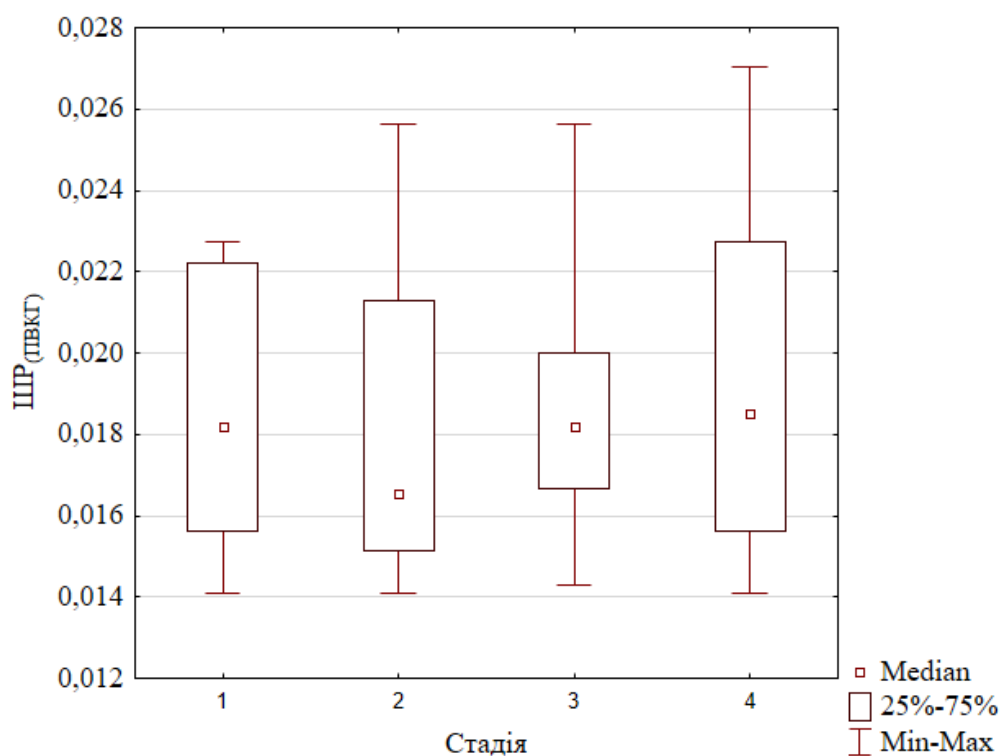


Рис. 3.5. Швидкість розвитку ПВКГ в залежності від стадії

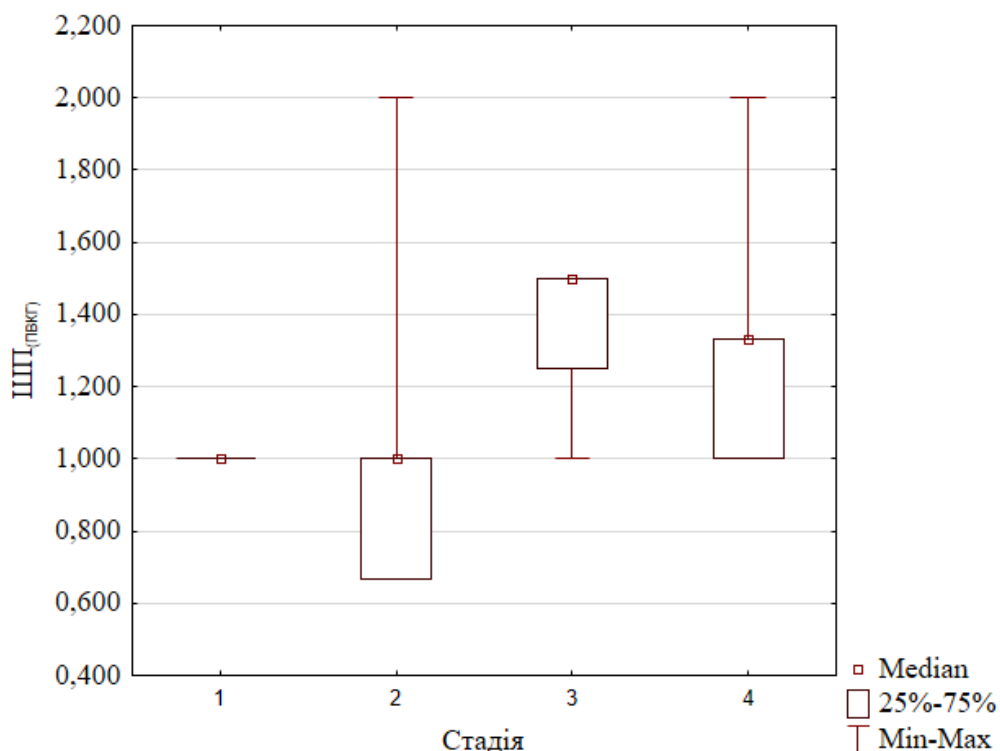


Рис. 3.6. Швидкість прогресування ПВКГ в залежності від стадії

За середніми величинами ШП<sub>ПВКГ</sub> зростало, тоді як аналіз медіани та розкиду значень вказав на відсутність достеменної різниці ( $N=3,563$ ;  $p=0,313$ ). Отже наявність той чи іншої стадії ПВКГ, що виявлена на першому етапі обстеження фактично не залежала від швидкості розвитку глаукоми. На відміну від того, стадія ПВКГ більшою мірою залежала від швидкості прогресування ПВКГ ( $N=60,189$ ;  $p<0,001$ ).

У таблиці 3.8 надані результати дискримінантного аналізу впливу величин ШП<sub>ПВКГ</sub> та ШП<sub>ПВКГ</sub> на розподіл стадій у хворих з ПВКГ, які підтвердили наявність такого впливу тільки для ШП<sub>ПВКГ</sub> ( $F=21,1$ ;  $p=2,16E-11$ ).

Таблиця 3.8

**Вплив величин ШП<sub>ПВКГ</sub> та ШП<sub>ПВКГ</sub> на розподіл стадій ПВКГ  
(дискримінантний аналіз)**

Показники	Wilks' - Lambda	F	p
ШП <sub>ПВКГ</sub>	0,691	1,268	0,288
ШП <sub>ПВКГ</sub>	0,967	21,082	2,16E-11

Примітки: Wilks' - Lambda і F – критерії дискримінантного аналізу, p – статистична значущість (приймається при  $p<0,05$ )

### Резюме до розділу 3

Таким чином, було встановлено, що основну групу випадків склали 172 пацієнти, які мали діагноз ПВКГ. Контрольну групу склали 98 пацієнтів, які такого діагнозу не мали (всього 270 пацієнтів). У основній групі чоловіків було 78 (45%), а жінок – 94 (55%). У контрольній групі гендерний розподіл відповідав такому у основній групі ( $p=0,90$ ): чоловіків було 46 (47%), жінок – 52 (53%). Чоловіки були у віці від 40 до 73 років, в середньому,  $58,8 \pm 1,5$  років. Жінки – були у віці від 40 до 74 років, в середньому,  $56,1 \pm 1,5$  років. Ці показники статистично значуще не відрізнялися ( $p > 0,05$ ), що доводило порівнянність основної та контрольної груп і загалом, і за статтю та віком. Було відмічено зростання тривалості захворювання відповідно до стадій ПВКГ від 0 до 3-х років ( $N=10869$ ;  $p=0,00E-01$ ). Абсолютні значення ВОТ і рангу ВОТ за показниками середньої та її похибки і медіани прогресивно збільшувалися за стадіями ПВКГ (відповідно,  $N=88,76$ ;  $p=0,00E-01$  та  $N=90,13$ ;  $p=0,00E-01$ ). Для узагальнення даних по швидкості розвитку патологічного процесу пацієнти були ранжирувані по двом показникам: швидкості розвитку патологічного процесу за стадіями (стадія/рік життя) – ШР<sub>ПВКГ</sub> та швидкістю прогресування за стадіями (стадія/рік хвороби) – ШП<sub>ПВКГ</sub>. Розрахунок показників у групах хворих (по стадіях ПВКГ) показав їх прогресивне збільшення з підвищенням стадії патологічного процесу ( $p < 0,05$ ). При цьому був визначений достеменний вплив на стадію ПВКГ ШП<sub>ПВКГ</sub> ( $F=21,1$ ;  $p=2,16E-11$ ). Це дозволило вважати використання цих показників обґрунтованим та доцільним для подальшого аналізу ролі генетичних чинників у розвитку ПВКГ.

### **Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:**

1. [49] 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. [52] 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-трансфери. Офтальмологічний журнал. 2018;4(483):11-16.

3. [54] 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

4. [88] 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

## РОЗДІЛ 4

### РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ТА ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ *GSTP1* Ple105Val З РОЗВИТКОМ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ ТА ЇЇ ПРОЯВАМИ

Ген *GSTP1* кодує фермент р-глутатіон S-трансферазу, під впливом якого відбувається перетворення шкідливих для організму речовин в неактивні сполуки [108]. Фермент, що синтезується під дією такого мутантного гену, має знижену здатність до метаболізму канцерогенів, ксенобіотиків, сполук перекісного окиснення ліпідів [108]. Задачею дослідження на цьому етапі було встановлення значення поліморфізму rs1695 гену *GSTP1* (Ple105Val) на розвиток та прогресування ПБКГ.

#### 4.1. Зв'язок поліморфізму гена *GSTP1* Ple105Val з наявністю первинної відкритокутової глаукоми

Результати генотипування та розподілу генотипів по групах пацієнтів поліморфізму Ple105Val гену *GSTP1* наведено на рис. 4.1. Найбільш частим у контрольній групі був предковий генотип Ple/Ple (0,57), гетерозигота зустрічалася з частотою 0,34, а мутантна гомозигота Val/Val – 0,09. Дані, що отримано у наших дослідженнях були порівнянні з даними, опублікованими у програмі 1000 Genomes Project Phase 3 (<http://www.internationalgenome.org/>).

У цьому проекті для визначення частот генотипів Ple105Val гена *GSTP1* було залучено 2504 людини. За всіма дослідженнями предковий генотип був визначений з частотою 0,434, гетерозигота – 0,427 і мутантна гомозигота – 0,139; у європейській популяції (n=503) показники склали, відповідно, 0,445; 0,447 та 0,107. Ці дані показують близькість отриманих нами результатів до загальновідомих.

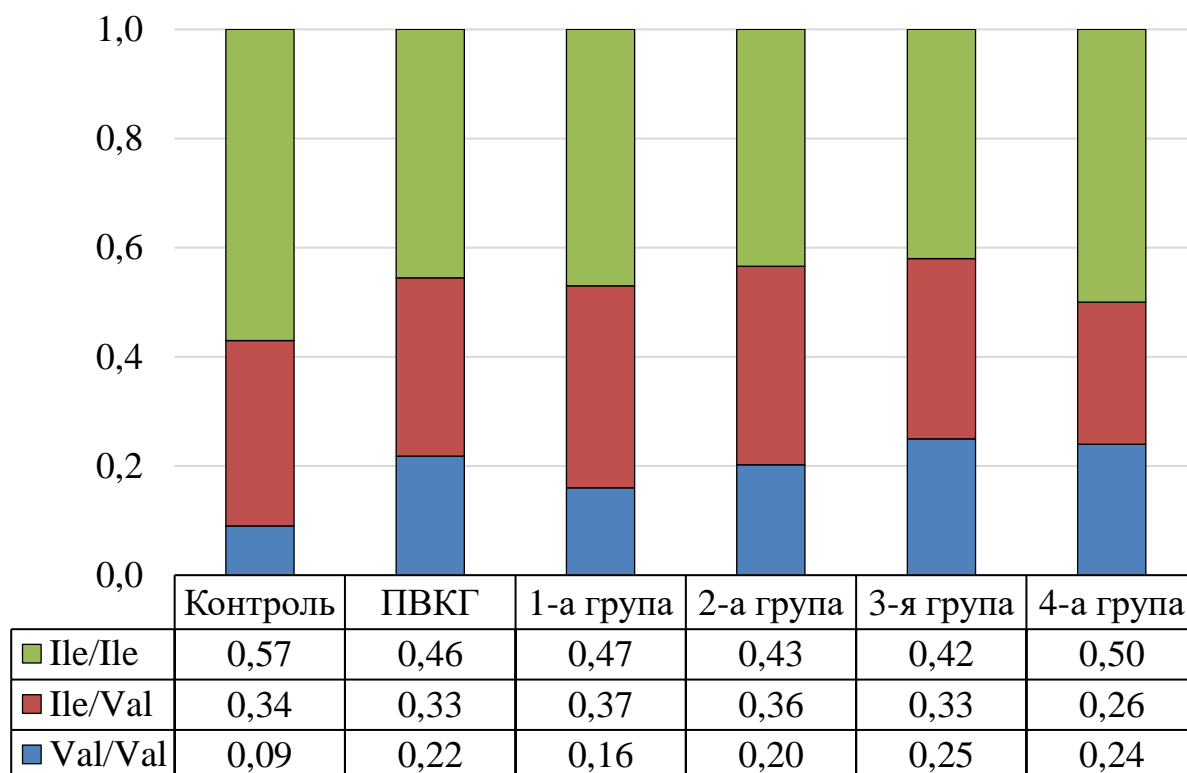


Рис. 4.1. Розподіл частот генотипів ( $f$ ) поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* в групах пацієнтів (ПВКГ – об'єднані дані всіх чотирьох груп)

На рисунку 4.1 чітко видно загальну тенденцію зсуву розподілу генотипів у групах хворих з ПВКГ: збільшення частоти мутантного гомозиготного генотипу Val/Val при зменшенні частоти предкової гомозиготи Ile/Ile. При стратифікації по групах було також з'ясовано, що частота генотипу Val/Val була найбільшою у 3-й та 4-й групах (0,25 та 0,24, відповідно).

Як це витікало зі статистичного аналізу (табл. 4.1), статистичну значущість мали розбіжності між контрольною групою та всіма пацієнтами з ПВКГ за частотою гомозигот: генотип Ile/Ile зустрічався у 1,2 рази рідше, що, однак, не було статистично значуще, а генотип Val/Val – у 2,3 рази частіше ( $\chi^2=5,87$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ).

Таблиця 4.1

## Розподіл пацієнтів (абсолютний та відносний)

за генотипами *GSTP1* Ile105Val

ГРУПА	<i>GSTP1</i> Ile105Val		
	Ile/Ile	Ile/Val	Val/Val
Контроль, n=98	56 / 57,1%	33 / 33,7%	9 / 9,2%
чол., n=46 / 46,9%	26 / 56,5%	16 / 34,8%	4 / 8,7%
жін., n=52 / 53,1%	30 / 57,7%	17 / 32,7%	5 / 9,6%
ПВКГ, n=172	79 / 46,0%	56 / 32,5%	37 / 21,5% <sup>1</sup>
чол., n=78 / 45,3%	35 / 44,9%	31 / 39,7%	12 / 15,4%
жін., n=94 / 54,7%	44 / 46,8%	31 / 33,0%	19 / 20,2%
1-а, n=38 / 22,1%	18 / 47,4%	14 / 36,8%	6 / 15,8%
чол., n=20 / 52,6%	10 / 50,0%	6 / 30,0%	4 / 20,0%
жін., n=18 / 47,4%	8 / 44,4%	8 / 44,4%	2 / 11,1%
2-а, n=44 / 25,6%	19 / 43,2%	16 / 36,4%	9 / 20,4%
чол., n=22 / 50,0%	9 / 40,9%	9 / 40,9%	4 / 18,2%
жін., n=22 / 50,0%	10 / 45,5%	7 / 31,8%	5 / 22,7%
3-я, n=40 / 23,2%	17 / 42,5%	13 / 32,5%	10 / 25,0% <sup>2</sup>
чол., n=18 / 45,0%	8 / 44,4%	7 / 38,9%	3 / 16,7%
жін., n=22 / 55,0%	9 / 40,9%	6 / 27,3%	7 / 31,8% <sup>3</sup>
4-а, n=50 / 29,1%	25 / 50,0%	13 / 26,0%	12 / 24,0% <sup>4</sup>
чол., n=18 / 36,0%	8 / 44,4%	6 / 33,3%	4 / 22,2%
жін., n=32 / 64,0%	17 / 53,1%	7 / 21,9%	8 / 25,0%

Примітки: <sup>1</sup> –  $\chi^2=5,87$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ; <sup>2</sup> –  $\chi^2=4,73$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ; <sup>3</sup> –  $\chi^2=5,80$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,02$ ; <sup>4</sup> –  $\chi^2=4,81$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ; усі порівнянні з контрольною групою проведені з використанням критерію ксі-квадрат за Pearson

При розподілі пацієнтів за статтю, у контрольній групі не виявлено суттєвих відмінностей (див. табл. 4.1). У пацієнтів з ПВКГ була відмічена тенденція до більшої частоти мутантної гомозиготи Val/Val у жінок у порівнянні з чоловіками та – меншої частоти гетерозиготи Ile/Val (у 1,2 рази), що однак, не мало статистичної значущості.

Отже, пацієнтам з ПВКГ було притаманне збільшення частоти мутантної

гомозиготи Val/Val.

Таж тенденція при стратифікації за ступенем тяжкості глаукоми спостерігалася і в групах пацієнтів. Статистичного значення набула різниця у розподіленні частот мутантного генотипу Val/Val, який частіше ніж у контролі зустрічався і в 3-й (у 2,7 рази;  $\chi^2=4,73$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ) і в 4-й (у 2,6 рази;  $\chi^2=4,81$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ) групах. При цьому частота мутантної гомозиготи у жінок 2-ї, 3-ї та 4-ї груп була більшою за чоловіків, але ця розбіжність набувала статистичної значущості тільки у 3-й групі (у 1,9 рази;  $\chi^2=5,80$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,02$ ).

Аналіз розподілу алелей (рис. 4.2) показав, що співвідношення алелей Ile:Val склало 0,74:0,26 в контрольній групі. Згідно до даних програми 1000 Genomes Project Phase 3 (<http://www.internationalgenome.org/>) частоти алелей склали для всіх спостережень Ile – 0,647, Val – 0,353, а для європейської популяції – 0,669 і 0,331. Ці дані також були близькі до отриманих у наших дослідженнях.

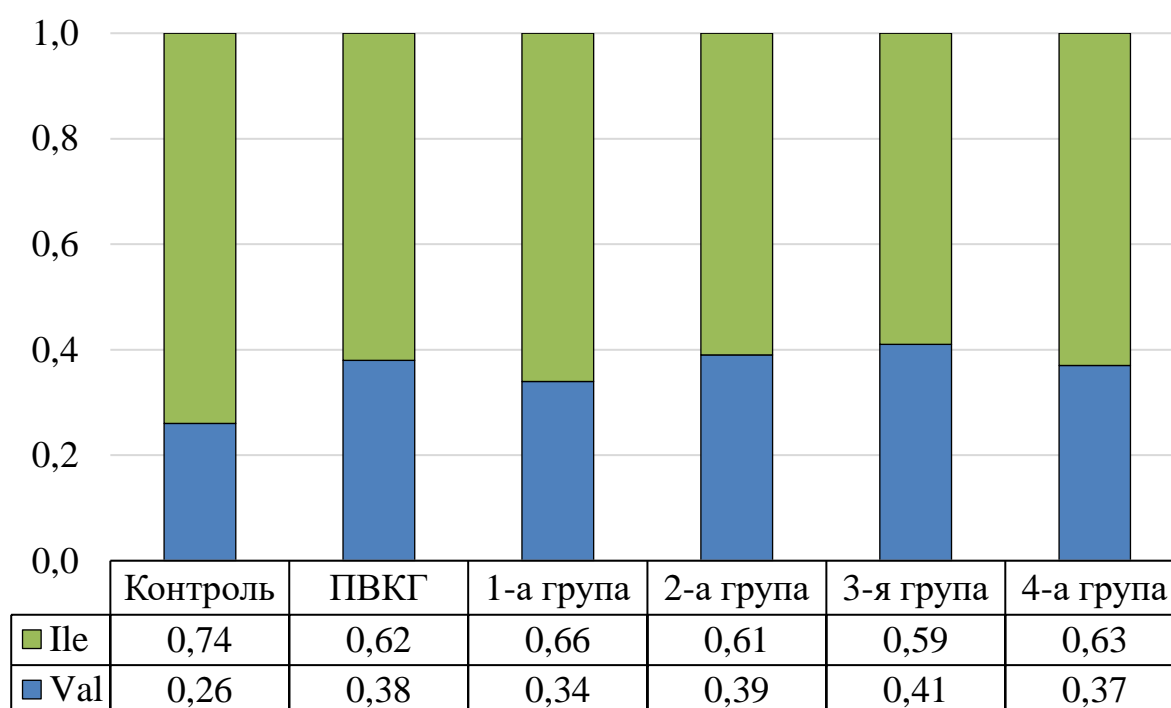


Рис. 4.2. Розподіл частот алелей ( $f$ ) поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* в групах пацієнтів (ПВКГ – об'єднані дані всіх чотирьох груп)

Як видно з рисунка 4.2, у хворих на ПВКГ спостерігалася чітка

тенденція до збільшення частоти мутантної алелі (Val), особливо у 2-й та 3-й групах.

У таблиці 4.2 наведений розподіл пацієнтів за наявністю алелей поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1*.

Таблиця 4.2

**Розподіл пацієнтів (абсолютний та відносний)  
за алелями поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1***

ГРУПА	Алелі <i>GSTP1</i>	
	Ile	Val
Контроль, n=196	145 / 74,0%	51 / 26,0%
чол., n=92 / 46,9%	68 / 73,9% <sup>4</sup>	24 / 26,1%
жін., n=104 / 53,1%	77 / 74,0%	27 / 26,0%
ПВКГ, n=344	214 / 62,2% <sup>1</sup>	130 / 37,8% <sup>1</sup>
чол., n=156 / 45,3%	101 / 64,7%	55 / 35,3%
жін., n=188 / 54,7%	116 / 61,7% <sup>2</sup>	72 / 38,3% <sup>2</sup>
1-а, n=76 / 22,1%	50 / 65,8%	26 / 34,2%
чол., n=40 / 52,6%	26 / 65,0%	14 / 35,0%
жін., n=36 / 47,4%	24 / 66,7%	12 / 33,3%
2-а, n=88 / 25,6%	54 / 61,4% <sup>3</sup>	34 / 38,6% <sup>3</sup>
чол., n=44 / 50,0%	27 / 61,4%	7 / 38,6%
жін., n=44 / 50,0%	27 / 61,4%	13 / 38,6%
3-я, n=80 / 23,2%	47 / 58,8% <sup>4</sup>	33 / 41,3% <sup>4</sup>
чол., n=36 / 45,0%	23 / 63,9%	13 / 36,1%
жін., n=44 / 55,0%	24 / 54,5% <sup>5</sup>	20 / 45,5% <sup>5</sup>
4-а, n=100 / 29,1%	63 / 63,0%	37 / 37,0%
чол., n=36 / 36,0%	22 / 61,1%	14 / 38,9%
жін., n=64 / 64,0%	41 / 64,1%	23 / 35,9%

Примітки: <sup>1</sup> –  $\chi^2=7,76$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ; <sup>2</sup> –  $\chi^2=4,55$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ; <sup>3</sup> –  $\chi^2=4,61$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ; <sup>4</sup> –  $\chi^2=6,22$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ; <sup>5</sup> –  $\chi^2=5,42$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,02$ ; усі порівняння з контрольною групою проведені з використанням критерію ксі-квадрат за Pearson

Загалом як при оцінці загальних даних, так і при стратифікації по групах

хворих, було встановлено, що частота предкової алелі у порівнянні з контролем збільшувалася, а мінорної алелі – зменшувалася. Так, у всіх хворих з ПВКГ частота алелі *Pe* була меншою у 1,2 рази, а частота алелі *Val* – у 1,5 рази частішою ( $\chi^2=7,76$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ).

У 1-й та 4-й групах тенденція у зсуві частот алелі у порівнянні з контролем зберігалася той самою, але статистичної значущої не набувала. У 2-й та у 3- групах частота алелі *Pe* була меншою, відповідно, у 1,2 та у 1,3 рази, а частота алелі *Val* – у 1,5 та у 1,6 рази більшою ( $\chi^2=4,61$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$  та  $\chi^2=6,22$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ).

Крім того, при порівнянні даних по розподілу алелі у чоловіків та жінок, було з'ясовано, що серед хворих на ПВКГ – у жінок мінорна алель *Val* зустрічається частіше (у 1,1 рази;  $\chi^2=4,55$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ), ніж у чоловіків. Це також відмічено в 3-й групі: частота мінорної алелі *Val* у жінок більша, ніж у чоловіків (у 1,3 рази;  $\chi^2=5,42$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,02$ ).

Отже, аналіз мультиплікативної моделі спадкування показав меншу частоту предкової алелі *Pe* і більшу – мінорної алелі *Val* у хворих з ПВКГ, що при стратифікації за стадіями глаукоми було статистично підтверджено для хворих 2-ї та 3-ї груп (з II та III стадіями) і, крім того, більшою мірою було притаманне жінкам.

Для більш зручної оцінки статистичні розбіжності розподілу генотипів та алелі між групами за критерієм  $\chi^2$  Пірсона були підсумовані у таблиці 4.3. Проведений аналіз показав значущість відмінностей в розподілі генотипів між контрольною групою та хворими з ПВКГ за розподілом як генотипів ( $\chi^2=7,16$ ;  $p=0,03$ ), так і алелі ( $\chi^2=7,76$ ;  $p=0,01$ ). Також статистичну значимість мали розбіжності за розподілом алелі між контролем та 2-ю ( $\chi^2=4,61$ ;  $p=0,03$ ) і 3-ю ( $\chi^2=6,22$ ;  $p=0,01$ ) групами, а за розподілом генотипів – між контролем та 3-ю ( $\chi^2=6,32$ ;  $p=0,04$ ) і 4-ю ( $\chi^2=6,05$ ;  $p=0,048$ ) групами. Проміж групами хворих з ПВКГ статистично значущої різниці не виявлено у жодному випадку.

Таблиця 4.3

**Статистична значущість відмінностей в розподілі частот генотипів і алелей поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1***

Група		Генотипи			Алелі		
		$\chi^2$	df	$p(\chi^2)$	$\chi^2$	df	$p(\chi^2)$
Контроль	1+2+3+4	7,16	2	0,03	7,76	1	0,01
Контроль	1	1,64	2	0,44	1,81	1	0,18
Контроль	2	4,23	2	0,12	4,61	1	0,03
Контроль	3	6,32	2	0,04	6,22	1	0,01
Контроль	4	6,05	2	0,048	3,82	1	0,06
1	2	0,32	2	0,85	0,34	1	0,56
1	3	1,01	2	0,60	0,82	1	0,36
1	4	1,57	2	0,46	0,15	1	0,70
2	3	0,28	2	0,87	0,12	1	0,73
2	4	1,17	2	0,55	0,05	1	0,82
3	4	0,60	2	0,74	0,34	1	0,56

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

Наявність значущих відмінностей розподілу генотипів та алелей обумовила необхідність вивчення асоціації між поліморфізмом Ile105Val гена *GSTP1* та захворюванням.

Аналіз результатів по впливу розподілу генотипів на ПВКГ у всіх хворих з ПВКГ наведений у таблиці спряженості (3×3), показав (табл. 4.4), що поліморфізм rs1695 гена *GSTP1* мав зв'язок з захворюванням ( $\chi^2=7,16$ ;  $p(\chi^2)=0,03$ ). Мутантна гомозигота Val/Val збільшувала у 2,7 рази шанси розвитку ПВКГ (ВШ=2,71; 95% ВІ 1,25-5,89), тоді як предкова гомозигота Ile/Ile такі шанси зменшувала у 1,6 рази (ВШ=0,64; 95% ВІ 0,39-1,05).

Отже, показана залежність розподілення генотипів від наявності або відсутності ПВКГ. При цьому визначена відповідність до рівноваги Харді-Вайнберга (HWE) для контролю ( $\chi^2=1,54$ ;  $p(\chi^2)=0,21$ ), але не випадків ( $\chi^2=16,27$ ;  $p(\chi^2)=6,0E-5$ ).



Таблиця 4.4

**Значущість відмінностей в розподілі частот генотипів поліморфізму  
Pе105Val гена *GSTP1* між контрольною групою і хворими на ПБКГ  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	ПБКГ, n=172	Контроль, n=98	p <sub>Fet</sub>	$\chi^2$	p( $\chi^2$ )	ВШ	±95% ВІ
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<sub>Fet</sub> – значущість відмінностей між групами за Fisher exact test (two-tailed);  $\chi^2$  – критерій ксі-квадрат за Pearson; p( $\chi^2$ ) – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі); ВШ – відношення шансів; ±95% ВІ – ±95% вірогідний інтервал для величини ВШ

Також було виявлено вплив розподілу алелей поліморфізму rs1695 гена *GSTP1* на ПБКГ (табл. 4.5), як наведено у таблиці спряженості (2×2):  $\chi^2=7,76$ ; p( $\chi^2$ )=0,07. Мутантна алель Val збільшувала у 1,7 рази шанси розвитку ПБКГ (ВШ=1,73; 95% ВІ 1,17-2,54), тоді як предкова алель Pe такі шанси зменшувала у 1,7 рази (ВШ=0,58; 95% ВІ 0,39-0,85).

Таблиця 4.5

**Значущість відмінностей в розподілі частот алелей поліморфізму  
Pе105Val гена *GSTP1* між контрольною групою і хворими на ПБКГ  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Алелі	ПБКГ, n=344	Контроль, n=196	$\chi^2$	p( $\chi^2$ )	ВШ	±95% ВІ
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:  $\chi^2$  – критерій ксі-квадрат за Pearson; p( $\chi^2$ ) – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі); ВШ – відношення шансів; ±95% ВІ – ±95% вірогідний інтервал для величини ВШ

Отже, оскільки мутантна гомозигота Val/Val суттєво збільшувала шанси

розвитку ПВКГ, то її наявність можна було розглядати як фактор ризику розвитку глаукоми. При цьому наявність предкової гомозиготи Pe/Pe такий ризик знижувала, що вказувало на її протекторне значення по відношенню до розвитку глаукоми. Вочевидь, для з'ясування значення і генотипів, і алелей необхідна була подальша стратифікація хворих за стадією розвитку ПВКГ, тобто окремо по групам хворих.

Для 1-ї групи відмінності в розподілі частот генотипів та алелей поліморфізму Pe105Val гену *GSTP1* між контрольною групою та групою пацієнтів з ПВКГ не були статистично значущими (див. табл. 4.3) і, відповідно, такий аналіз не проводився.

У пацієнтів 2-ї групи з розвинутою ПВКГ (II стадія) варіабельність генотипів контрольної групи та групи хворих суттєво не відрізнялась ( $\chi^2=4,23$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,12$ ; табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Значущість відмінностей в розподілі частот генотипів поліморфізму Pe105Val гена *GSTP1* між контрольною і 2-ю групами та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	2-а група, n=44	Контроль, n=98	$p_{Fet}$	$\chi^2$	$p_{(\chi^2)}$	ВШ	$\pm 95\% \text{ ВІ}$
Pe/Pe	0,43	0,57	0,15	4,23	0,12	0,57	0,28 - 1,17
Pe/Val	0,36	0,34	0,85			1,13	0,54 - 2,37
Val/Val	0,20	0,09	0,10			2,54	0,93 - 6,94

Примітки: ті ж самі, що і в таблиці 4.4

Але такий зв'язок був визначений між розподілом алелей та розвитком глаукоми ( $\chi^2=4,61$ ,  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ; табл. 4.7). При цьому мутантна алель Val збільшувала у 1,8 рази шанси розвитку ПВКГ (ВШ=1,79; 95% ВІ 1,05-3,06), тоді як предкова алель Pe такі шанси зменшувала у 1,8 рази (ВШ=0,56; 95% ВІ 0,33-0,95). Ці результати кількісно відповідали загальній закономірності (див. табл. 4.4).

Таблиця 4.7

**Значущість відмінностей в розподілі частот алелей поліморфізму  
Pе105Val гена *GSTP1* між контрольною і 2-ю групами  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Алелі	2-а група, n=88	Контроль, n=196	$\chi^2$	$p_{(\chi^2)}$	ВШ	$\pm 95\%$ ВІ
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: ті ж самі, що і в таблиці 4.5

В 3-й групі при прогресуванні ПВКГ (III ступінь) було відмічено статистично вірогідну відмінність розподілу частот і генотипів ( $\chi^2=6,32$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,04$ ), і алелей ( $\chi^2=6,22$ ,  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ) поліморфізму Pе105Val гена *GSTP1* в порівнянні з контрольною групою (табл. 4.8 і 4.9).

Таблиця 4.8

**Значущість відмінностей в розподілі частот генотипів поліморфізму  
Pе105Val гена *GSTP1* між контрольною і 3-ю групою  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	3 група, n=40	Контроль, n=98	$p_{Fet}$	$\chi^2$	$p_{(\chi^2)}$	ВШ	$\pm 95\%$ ВІ
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: ті ж самі, що і в таблиці 4.4

Мутантна гомозигота Val/Val збільшувала у 3,3 рази шанси розвитку ПВКГ (ВШ,30; 95% ВІ 1,22-8,88), тоді як предкова гомозигота Pe/Pe такі шанси зменшувала у 1,8 рази (ВШ=0,55; 95% ВІ 0,26-1,17). Була виявлена асоціація з захворюванням і для розподілу алелей поліморфізму rs1695 гена *GSTP1*. Мутантна алель Val збільшувала у 2,0 рази шанси розвитку ПВКГ (ВШ=2,00; 95% ВІ 1,15-3,45), тоді як предкова алель Pe такі шанси

зменшувала у 2,0 рази (ВШ=0,50; 95% ВІ 0,29-0,87). Такі дані повністю збігалися з загальною закономірності при тому, що сила зв'язку у 3-й групі була більшою.

Таблиця 4.9

**Значущість відмінностей в розподілі частот алелей поліморфізму  
Pe105Val гена *GSTP1* між контрольною і 3-ю групами  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Алелі	3-я група, n=80	Контроль, n=196	$\chi^2$	$p_{(\chi^2)}$	ВШ	$\pm 95\% \text{ ВІ}$
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: ті ж самі, що і в таблиці 4.5

У пацієнтів 4-ї групи (табл. 4.10 і 4.11) статистично значимі відмінності були відмічені тільки для поліморфних варіантів генотипів Pe105Val гена *GSTP1* ( $\chi^2=6,05$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,048$ ). Асоціацію з розвитком захворювання мав мутантний генотип Val/Val (ВШ=3,71; ВІ=1,43-9,63), який у 3,7 рази збільшував ризик розвитку ПВКГ. Розподіл алелей асоціативного зв'язку з захворюванням не мав ( $\chi^2=3,82$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,06$ ).

Таблиця 4.10

**Значущість відмінностей в розподілі частот генотипів поліморфізму  
Pe105Val гена *GSTP1* між контрольною і 4-ю групами  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	4-а група, n=50	Контроль, n=98	$p_{\text{Fet}}$	$\chi^2$	$p_{(\chi^2)}$	ВШ	$\pm 95\% \text{ ВІ}$
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: ті ж самі, що і в таблиці 4.4

На даному етапі ПВКГ визначають як мультифакторіальне

захворювання в генезі якого приймають участь як генетичні чинники, так і ряд порушень, що відбуваються внаслідок дії екзогенних та ендогенних факторів, як то – ендотеліальна дисфункція, активація процесів вільно-радикального окиснення, мітохондріальна дисфункція та інші [109, 178, 286].

Таблиця 4.11

**Значущість відмінностей в розподілі частот алелей поліморфізму  
Ile105Val гена *GSTP1* між контрольною і 4-ю групами  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Алелі	4-а група, n=100	Контроль, n=196	$\chi^2$	$p_{(\chi^2)}$	ВШ	$\pm 95\% \text{ ВІ}$
Ile	0,63	0,74	3,82	0,06	0,60	0,36 - 1,00
Val	0,37	0,26			1,67	1,00 - 2,80

Примітки: ті ж самі, що і в таблиці 4.5

Отримані нами дані свідчили, що роль генетичних чинників мала суттєве значення для розвитку ПБКГ, оскільки був визначений зв'язок як гомозиготного генотипу Val/Val, так і мутантної алелі Val з глаукоматозним процесом. Стратифікація за стадією глаукоми показала, що асоціація з захворюванням зберігалася для розподілу генотипів у 3-й та 4-й групах, а алелей – у 2-й та 3-й.

Результати порівняння домінантної та рецесивної моделей успадкування та генетичний ризик захворювання за результатами нашого дослідження представлені у таблиці 4.12.

Дані, що було розраховано показали значущість рецесивної моделі успадкування: генотип за мінорною алеллю Val/Val мав асоціацію з ПБКГ ( $\chi^2=6,71$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ) та у 2,7 рази підвищував ризик її розвитку (ВШ=2,71; 95% ВІ 1,25-5,89). Отже, патогенетичний вплив на розвиток ПБКГ проявлявся за наявністю мутантної гомозиготи Val/Val поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1*.

Таблиця 4.12

**Значущість відмінностей в розподілі генотипів поліморфізму Ile105Val  
гена *GSTP1* між контрольною групою і всіма хворими з ПБКГ за  
домінантною і рецесивною моделями успадкування та ступінь їх асоціації  
із захворюванням**

Генотипи		ПБКГ, n=172	Контроль, n=98	$\chi^2$	p	ВШ	95% ВІ
Дом.	Ile/Ile	79 (0,46)	56 (0,57)	3,14	0,08	0,64	0,39–1,05
	Ile/Val+Val/Val	93 (0,54)	41 (0,42)			1,57	0,95-2,59
Рец.	Ile/Ile+ Ile/Val	135 (0,78)	89 (0,91)	6,71	0,01	0,37	0,17-0,08
	Val/Val	37 (0,22)	9 (0,09)			2,71	1,25-5,89

Примітки: ті ж самі, що і в таблиці 4.5

Таким чином, можна було зробити такі висновки:

1. В результаті проведеного дослідження виявлено варіабельність частоти поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* у пацієнтів з ПБКГ.

2. При дослідженні поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* виявлено асоціацію мутантного гомозиготного генотипу Val/Val з розвитком ПБКГ 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.

3. Встановлено асоціацію мутантної алелі Val гена *GSTP1* з розвитком ПБКГ ( $\chi^2=7,6$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ). 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.

4. Предковий генотип Ile/Ile та алель Ile мали протективний ефект у відношенні до розвитку ПБКГ, 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).

## 4.2. Розподіл генотипів та алелей поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* в залежності від статі

Оскільки були виявлені певні відмінності у розподілі поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* в залежності від статі (див. табл. 4.1), надалі гендерні особливості були проаналізовані більш детально.

Як свідчать дані, наведені у таблиці 4.13, різниці між чоловіками контрольної групи та чоловіками групи контролю за розподілом генотипів ( $\chi^2=1,99$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,37$ ) та алелей ( $\chi^2=2,24$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,13$ ) не було.

Таблиця 4.13

### Значущість відмінностей в розподілі частот генотипів і алелей гена *GSTP1* (Ile105Val) між чоловіками контрольної групи і чоловіками, хворими на ПВКГ та ступінь їх асоціації з захворюванням

Генотипи	ПВКГ, n/f	Контроль, n/f	ВШ	95 % ВІ	$\chi^2$	$P_{(\chi^2)}$
Ile/Ile	35 0,45	26 0,56	0,63	0,30 - 1,30	1,99	0,37
Ile/Val	31 0,40	16 0,35	1,24	0,58 - 2,64		
Val/Val	12 0,15	4 0,09	1,91	0,58 - 6,31		
Ile	101 0,65	68 0,74	0,65	0,37 - 1,15	2,24	0,13
Val	55 0,35	24 0,26	1,54	0,87 - 2,74		

Примітки:  $\chi^2$  – критерій ксі-квадрат за Pearson;  $p_{(\chi^2)}$  – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі); ВШ – відношення шансів;  $\pm 95\%$  ВІ –  $\pm 95\%$  вірогідний інтервал для величини ВШ

На відміну від чоловіків, серед жінок (табл. 4.14) значуща різниця була виявлена для розподілу алелей ( $\chi^2=6,44$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,04$ ). Наявність алелі Val у 1,65 рази збільшувала шанси розвитку ПВКГ (ВШ=1,65; 95% ВІ 0,97-2,81), а алелі Ile – зменшувало такі шанси у 1,7 рази (ВШ=0,60; 95% ВІ 0,36-1,03). За розподілом генотипів вірогідної різниці виявлено не було ( $\chi^2=3,07$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,22$ ).

Таблиця 4.14

**Значущість відмінностей в розподілі частот генотипів і алелей гена *GSTP1* (Ile105Val) між жінками контрольної групи і жінками, хворими на ПБКГ та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	ПБКГ, n/f	Контроль, n/f	ВШ	95 % ВІ	$\chi^2$	$p_{(\chi^2)}$
Ile/Ile	44 0,47	30 0,58	0,65	0,33 - 1,28	3,07	0,22
Ile/Val	31 0,33	17 0,33	1,01	0,49 - 2,08		
Val/Val	19 0,20	5 0,09	2,38	0,83 – 6,81		
Ile	116 0,62	77 0,74	0,60	0,36 – 1,03	6,44	0,04
Val	72 0,38	27 0,26	1,65	0,97 – 2,81		

Примітки:  $\chi^2$  – критерій ксі-квадрат за Pearson;  $p_{(\chi^2)}$  – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі); ВШ – відношення шансів;  $\pm 95\%$  ВІ –  $\pm 95\%$  вірогідний інтервал для величини ВШ

Враховуючи наявність такої різниці цікаво було проведення порівняння розподілу генотипів та алелей серед хворих на ПБКГ за статтю. Однак результати таких розрахунків не показали наявності статистичної значущості розподілу частот генотипів і алелей гена *GSTP1* (Ile105Val) між чоловіками і жінками, хворими на ПБКГ (для генотипів:  $\chi^2=0,87$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,65$  та для алелей:  $\chi^2=0,05$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,83$ ).

Таким чином, 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 ПБКГ були збільшені у 1,65 рази при порівнянні з жінками контрольної групи.



### 4.3. Зв'язок поліморфізму Pe105Val гена *GSTP1* з проявами ПБКГ

У даному розділі була здійснена спроба визначення впливу поліморфізму Pe105Val гена *GSTP1* на показники розвитку ПБКГ. До таких були віднесені тривалість та стадія глаукоми на момент первинного обстеження, ранг та величина ВОР. Результати визначення такого впливу наведено в табл. 4.15.

Таблиця 4.15

#### Вплив генотипів поліморфізму Pe105Val гена *GSTP1* на показники розвитку ПБКГ (наведені медіанні значення показників)

Показники	Генотипи			H	p
	Pe/Pe, (n=79)	Pe/Val, (n=56)	Val/Val, (n=37)		
ТЗ, років	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,50; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	1,59	0,452
Стадія	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (1,50; 3,00)	3,00 (2,00; 4,00)	1,77	0,412
Ранг ВОР	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (2,00; 3,00)	8,35	0,015
ВОР, мм рт.ст.	24,85 (18,90; 29,88)	23,93 (18,64; 26,75)	26,26 (23,33; 35,21)	4,22	0,121

Примітки: ТЗ – тривалість захворювання; Me (Q1;Q4) – медіанне значення показника; H – ранговий критерій Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks); p – статистична значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі); Пс – прогресія розвитку захворювання за стадією; Пр – прогресія розвитку захворювання за рангом ВОР

За ранговим критерієм Крускала-Уолліса статистичну значущість мав вплив поліморфних генотипів на ранг ВОР (H=8,35; p=0,015). Згідно даним по розподілу хворих за рангом ВОР (табл. 4.16), у хворих з 3-м рангом ВОР мінорний генотип Val/Val зустрічався у 1,7 рази частіше, а предковий генотип Pe/Pe – у 1,4 рази рідше ( $\chi^2=14,88$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,005$ ).

Таблиця 4.16

**Вплив генотипу поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1*  
на розподіл хворих за рангами ВОТ**

Ранг ВОТ	Генотипи			$\chi^2$	$P_{(\chi^2)}$
	Ile/Ile (n=79)	Ile/Val (n=56)	Val/Val (n=37)		
1-й, n (%)	26 (32,9%)	21 (37,5%)	9 (24,3%)	14,88	0,005
2-й, n (%)	34 (43,0%)	31 (55,4%)	13 (35,1%)		
3-й, n (%)	19 (24,0%)	4 (7,1%)	15 (40,5%)		

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

Таки дані вказували на те, що мав місце значимий вплив генотипів поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* на ранг ВОТ, а саме у носіїв мінорного генотипу Val/Val максимальний ранг ВОТ (3-й) виявлявся частіше, ніж 1-й і 2-й ранги. Також було відмічено, що у носіїв генотипу Val/Val частіше виявлявся 2-й ранг, ніж 1-й (35,1% проти 24,3%). Це наводило на думку про можливу значущість мінорної алелі Val для підвищення ВОТ при ПВКГ. Однак аналіз впливу алелей поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* на ранг ВОТ не показав значущості таких різниць ( $\chi^2=2,08$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,35$ ). Крім того, не було виявлено впливу алелей поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* на визначені показники ( $p>0,2$ ).

Отже, статистичну значущість мав вплив генотипів поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* 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;  $\chi^2=14,88$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,005$ ).

#### **Резюме до розділу 4**

Таким чином, було показано, 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 ПБКГ 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-ї стадій. Встановлено асоціацію мутантної алелі Val гена *GSTP1* з розвитком ПБКГ ( $\chi^2=7,6$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ): 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-ї стадій. Предковий генотип Пе/Пе та алель Пе мали протективний ефект у відношенні до розвитку ПБКГ, 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 ПБКГ були збільшені у 1,65 рази при порівнянні з жінками контрольної групи. Поліморфізм Пе105Val гена *GSTP1* серед всіх вивчених показників розвитку ПБКГ 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 Пе/Пе (у 1,4 рази;  $\chi^2=14,88$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,005$ ).

**Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:**

1. [55] Риков С.О., Натрус Л.В., Бурдей А.В. Асоціативний зв'язок поліморфізму Пе105Val гену *GSTP1* з первинною відкритокутовою глаукомою. Архів офтальмології України. 2018;6;1(10):40-45.
2. [53] Риков С.О., Бурдей А.В., Зябліцев 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.

## РОЗДІЛ 5

### РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ТА ЗВ'ЯЗОК ДЕЛЕЦІЙНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ *GSTM1* та *GSTT1* З РОЗВИТКОМ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ ТА ЇЇ ПРОЯВАМИ

В патогенезі ПВКГ суттєву роль приділяють активації оксидативного стресу, глутаматній ексайтотоксичності та токсичному ураженню гангліозних клітин сітківки і ендотелія судин з активацією апоптозу [48, 59]. 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 [267]. Визначено зв'язок 25 генів з розвитком глаукоматозного процесу [267]. Особливу увагу привертають гени, що мають відношення до регуляції процесів елімінації токсичних речовин та захисту від окисного пошкодження. До числа таких генів відносяться гени-регулятори синтезу глутатіон-S-трансферази (GST). Сімейство цих ферментів налічує вісім класів: Alpha (GSTA), Mu (GSTM), Pi (GSTP), Theta (GSTT), Каппа (GSTK), Zeta (GSTZ), Omega (GSTO), і Sigma (GSTS) [175].

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 [284]. 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 [162].

Задачею цього фрагменту роботи було визначення асоціації ділеційних поліморфізмів гена GST (*GSTM1* і *GSTT1*) з розвитком ПВКГ у хворих з української популяції.

### 5.1. Зв'язок делеційного поліморфізму генів *GSTM1* та *GSTT1* з наявністю первинної відкритокутової глаукоми

Алельний поліморфізм генів *GSTM1* та *GSTT1* в контрольній групі та у хворих на ПБКГ був представлений варіантами: гомозигота 0/0 («нульові» алелі – null), яка повністю позбавляє фермент його активності, гетерозигота +/0 характеризуються зниженою ферментативною активністю (так звані «повільні кон'югатори» [141]) 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 [162]. У ході проведення визначення генотипу методом ПЛР з електрофоретичною детекцією у даному дослідженні були визначено два варіанти: 1) гомозиготи +/+ та гетерозиготи +/0, які в подальшому позначені як *GSTM1+* та *GSTT1+* та 2) гомозиготи 0/0, які позначені як *GSTM1-null* та *GSTT1-null*.

Розподіл алелей гену *GSTM1* в контрольній групі та у хворих різних груп наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

#### Розподіл кількості та частот алелей гену *GSTM1* між групами

Алелі		Контроль	ПБКГ	Групи			
				1-а	2-а	3-я	4-а
<i>GSTM1+</i>	n	60	85	23	22	18	22
	f	0,61	0,49	0,61	0,50	0,45	0,44
<i>GSTM1-null</i>	n	38	87	15	22	22	28
	f	0,39	0,51	0,39	0,50	0,55	0,56
Всього:	n	98	172	38	44	40	50

Примітки: n – кількість; f – частота;  $\chi^2=6,30$ ; df=4; p=0,178

Частота «нульової» алелі гену *GSTM1* склала 0,39 у пацієнтів в контрольній групі; у хворих на ПБКГ було відмічено суттєве збільшення частоти делеційної алелі – до 0,51 для всіх хворих з ПБКГ та 0,50-0,56 – у

хворих 2-ї – 4-ї груп. При цьому, частота алелі *GSTM1+* відповідним чином зменшувалася та склала у хворих з ПБКГ 0,49 проти 0,61 в контролі. Для наочності ці дані подано на рисунку 5.1. Добре видно загальну закономірність – наростання частоти делеційної алелі *GSTM1-null* відповідно до тяжкості глаукоми.

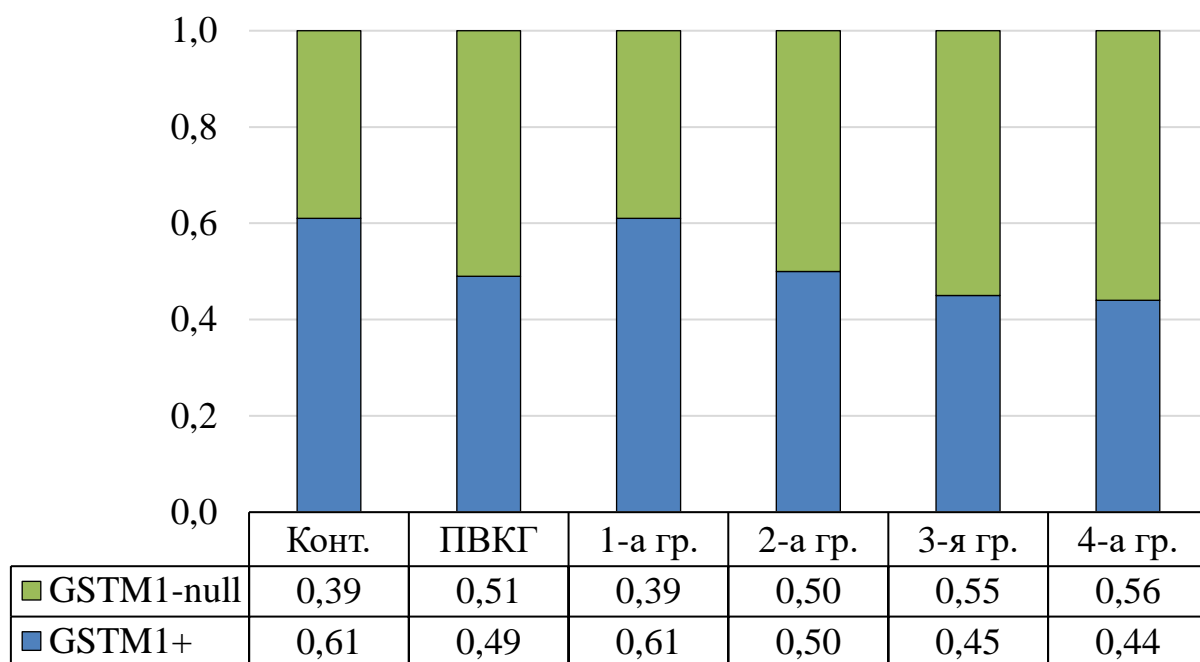


Рис. 5.1. Розподіл частот алелей (*f*) делеційного поліморфізму гена *GSTM1* в групах пацієнтів (ПБКГ – об’єднані дані всіх чотирьох груп)

Гени-регулятори ферментів другої фази біотрансформації ксенобіотиків, забезпечують захист організму від ендогенного окисного стресу, екзогенних токсинів та знешкоджують продукти окиснення ліпідів та нуклеїнових кислот [284]. Недостатність систем антиоксидантного захисту в тканинах ока, насамперед – відновленого глутатіону, призводить до інтенсифікації окисного стресу з подальшим розвитком нейродегенерації та апоптозу гангліозних клітин сітківки [59].

Нашими дослідженнями (табл. 5.2) визначено вплив «нульової» алелі *GSTM1-null* на перебіг ПБКГ, що було відмічено у пацієнтів 4-ї групи ( $\chi^2=3,97$ ;

$p_{(\chi^2)}=0,047$ ), у порівнянні з контрольною групою. На наш погляд, це могло бути свідченням потенціювання прогресії захворювання у носіїв «нульової» алелі *GSTM1-null*.

Таблиця 5.2

**Статистична значущість відмінностей розподілу частот  
алелей гена *GSTM1* між групами**

Група		$\chi^2$	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:  $\chi^2$  – критерій  $\chi^2$ -квадрат за Pearson; df – число ступенів свободи;  $p_{(\chi^2)}$  – статистична значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі)

Визначення величини відношення шансів (ВШ), яке характеризує силу асоціації з захворюванням (табл. 5.3), показало, що «нульова» алель гена *GSTM1-null* у два рази збільшувала ймовірність розвитку захворювання (ВШ=2,01; 95 % ВІ=1,01-4,01) у хворих 4-ї групи у порівнянні з контролем. При цьому алель *GSTM1+* у два рази знижувала ризик розвитку глаукоми (ВШ=0,50; 95 % ВІ=0,25-0,99) у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 5.3

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

Алелі	4-а група, n=50	Контроль, n=98	$\chi^2$	$p(\chi^2)$	ВШ	$\pm 95\%$ ВІ
<i>GSTM1+</i>	0,44	0,61	3,97	0,047	0,50	0,25-0,99
<i>GSTM1-null</i>	0,56	0,39			2,01	1,01-4,01

Примітки:  $\chi^2$  – критерій  $\chi^2$ -квадрат за Pearson;  $p(\chi^2)$  – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі); ВШ – відношення шансів;  $\pm 95\%$  ВІ –  $\pm 95\%$  вірогідний інтервал для величини ВШ

«Нульова» алель гену *GSTT1* в контрольній групі виявлена з частотою 0,31 (табл. 5.4). При ПВКГ було відмічено збільшення частоти алелі *GSTT1-null* до 0,44, що також, як і для *GSTM1-null*, було характерним при II-IV стадіях ПВКГ (з 0,41 до 0,54). Ці дані наведено на рисунку 5.2.

Таблиця 5.4

**Розподіл кількості та частот алелей гену *GSTT1* між групами**

Алелі		Контроль	ПВКГ	Групи				
				1-а	2-а	3-я	4-а	
<i>GSTT1+</i>	n	68	97	27	26	21	23	
	f	0,69	0,56	0,71	0,59	0,53	0,46	
<i>GSTT1-null</i>	n	30	75	11	18	19	27	
	f	0,31	0,44	0,29	0,41	0,47	0,54	
Всього:		n	98	172	38	44	40	50

Примітки: n – кількість; f – частота;  $\chi^2=10,53$ ;  $df=4$ ;  $p=0,032$

Розрахунок статистичної значущості відмінностей частот алелей гена *GSTT1* в контрольній та дослідних групах наведено в таблиці 5.5, де визначено статистично значимі відмінності між контрольною групою та всіма хворими на ПВКГ ( $\chi^2=4,43$ ;  $p(\chi^2)=0,03$ ), а також між контрольною та 4-ю групою ( $\chi^2=7,64$ ;  $p=0,01$ ) та між 1-ю та 4-ю групами ( $\chi^2=5,52$ ;  $p(\chi^2)=0,02$ ).



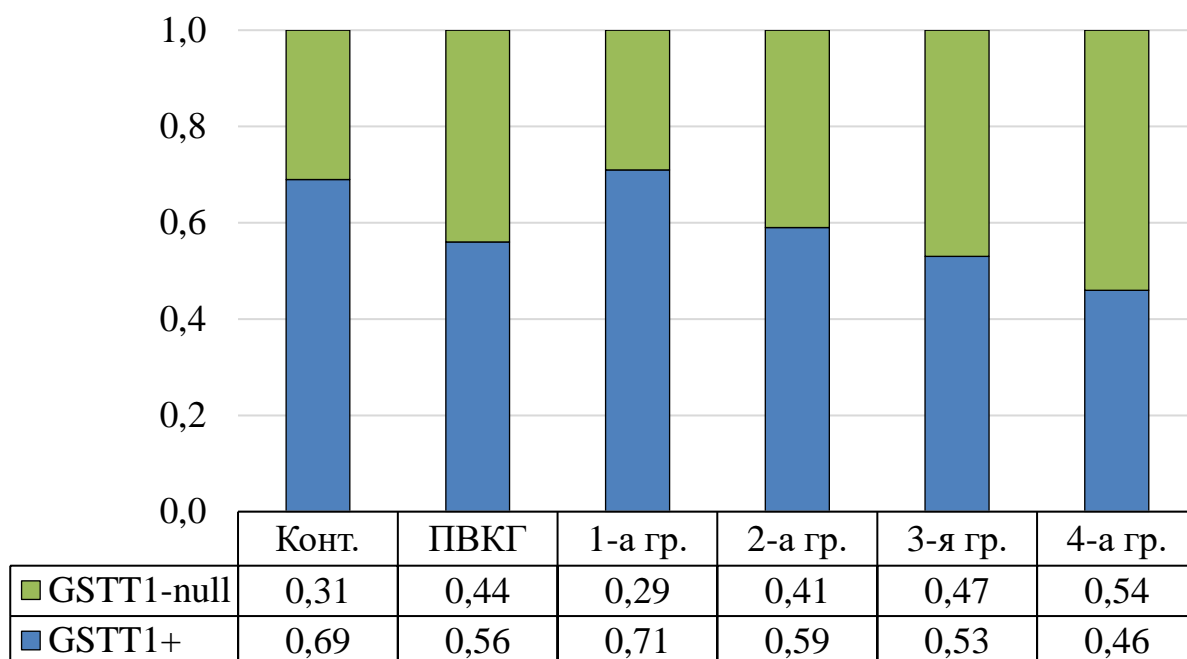


Рис. 5.2. Розподіл частот алелей ( $f$ ) делеційного поліморфізму гена *GSTT1* в групах пацієнтів (ПВКГ – об'єднані дані всіх чотирьох груп)

Таблиця 5.5

**Статистична значущість відмінностей розподілу частот алелей гена *GSTT1* між групами**

Група		$\chi^2$	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:  $\chi^2$  – критерій  $\chi^2$ -квадрат за Pearson; df – число ступенів свободи;  $p_{(\chi^2)}$  – статистична значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі)

Для делеційного поліморфізму гена *GSTT1* (табл. 5.6) визначено асоціацію з розвитком ПБКГ ( $\chi^2=4,43$ ;  $p=0,03$ ) при порівнянні контрольної групи з даними всіх хворих на ПБКГ. «Нульова» алель *GSTT1* у 1,75 рази збільшувала ймовірність розвитку захворювання (ВШ=1,75; 95 % ВІ=1,04-2,96) у хворих з ПБКГ у порівнянні з контролем. Алель *GSTT1+* мав протекторне значення, оскільки знижував ризик розвитку ПБКГ у 1,75 рази (ВШ=0,57; 95 % ВІ=0,34-0,96).

Таблиця 5.6

**Статистична значущість відмінностей розподілу частот алелей гена *GSTT1* між контрольною групою і хворими на ПБКГ та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Алелі	ПБКГ, n=172	Контроль, n=98	$\chi^2$	$p_{(\chi^2)}$	ВШ	$\pm 95\%$ ВІ
<i>GSTT1+</i>	0,56	0,69	4,43	0,03	0,57	0,34-0,96
<i>GSTT1-null</i>	0,44	0,31			1,75	1,04-2,96

Примітки:  $\chi^2$  – критерій  $\chi^2$ -квадрат за Pearson;  $p_{(\chi^2)}$  – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі); ВШ – відношення шансів;  $\pm 95\%$  ВІ –  $\pm 95\%$  вірогідний інтервал для величини ВШ

При стратифікації за стадіями ПБКГ (тобто по групах хворих) було визначено асоціацію з розвитком ПБКГ (табл. 5.7) тільки у хворих 4-ї групи у порівнянні з контрольною групою ( $\chi^2=7,64$ ;  $p=0,01$ ).

«Нульова» алель *GSTT1-null* у 2,7 рази збільшувала ймовірність розвитку захворювання (ВШ=2,66; 95 % ВІ=1,32-5,37) у хворих 4-ї групи у порівнянні з контролем. Алель *GSTT1+* мав протекторну дію, оскільки зменшував ризик розвитку ПБКГ у 2,6 рази (ВШ=0,38; 95 % ВІ=0,19-0,76).

Встановлені в нашому дослідженні частоти «нульових» алелей *GSTM1-null* (0,39) співпадали, а *GSTT1-null* (0,31) дещо перевищували частоти в європейській популяції за даними проекту 1000 Genomes Project Phase 3 (<http://www.internationalgenome.org/home>). Частота «нульової» алелі гена

*GSTM1* варіює від 0,40 до 0,60 в залежності від популяції та етнічної групи.

Таблиця 5.7

**Статистична значущість відмінностей розподілу частот  
алелей гена *GSTT1* між контрольною і 4-ю групами  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Алелі	4-а група, n=50	Контроль, n=98	$\chi^2$	$p(\chi^2)$	ВШ	$\pm 95\% \text{ BI}$
<i>GSTT1+</i>	0,46	0,69	7,64	0,01	0,38	0,19-0,76
<i>GSTT1-null</i>	0,54	0,31			2,66	1,32-5,37

Примітки:  $\chi^2$  – критерій  $\chi^2$ -квадрат за Pearson;  $p(\chi^2)$  – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі); ВШ – відношення шансів;  $\pm 95\% \text{ BI}$  –  $\pm 95\%$  вірогідний інтервал для величини ВШ

Таким чином, отримані в нашому дослідженні дані, вказували на наявність негативного зв'язку делеційних поліморфізмів генів *GSTT1* та *GSTM1* з розвитком ПБКГ у хворих з української популяції. Імовірно, накопичення в тканинах ока токсичних метаболітів внаслідок зниження глутатіонтрансферазної активності сприяє ушкодженню тканин та призведе до поглиблення порушення дренажних шляхів водянистої вологи ока.

Отже, можна було зробити такі висновки:

1. В результаті проведеного дослідження встановлено асоціацію «нульової» алелі гена *GSTT1-null* з ПБКГ ( $p(\chi^2)=0,03$ ). Наявність алелі *GSTT1-null* вірогідно збільшувала ризик розвитку ПБКГ (ВШ=1,75; BI=1,04-2,96) у порівнянні з контрольною групою.

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

## 5.2. Розподіл алелей делеційного поліморфізму генів *GSTM1* та *GSTT1* в залежності від статі

У попередньому розділі були виявлені певні гендерні відмінності у розподілі генотипів поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* (див. розділ 4). Виходячи з цього були проаналізовані такі особливості для делеційного поліморфізму генів *GSTM1* та *GSTT1*. Як свідчать дані, наведені у таблиці 5.8, різниці між чоловіками контрольної групи та чоловіками групи контролю за розподілом алелей виявлено не було.

Таблиця 5.8

### Значущість відмінностей в розподілі частот алелей генів *GSTM1* і *GSTT1* між чоловіками контрольної групи і чоловіками, хворими на ПБКГ та ступінь їх асоціації з захворюванням

Генотипи	ПБКГ, n/f	Контроль, n/f	ВШ	95 % ВІ	$\chi^2$	$P_{(\chi^2)}$
<i>GSTM1+</i>	40 0,51	28 0,61	0,68	0,32 - 1,42	1,07	0,30
<i>GSTM1-null</i>	38 0,49	18 0,39	1,48	0,7 - 3,1		
<i>GSTT1+</i>	47 0,60	32 0,70	0,66	0,31 - 1,44	1,08	0,30
<i>GSTT1-null</i>	31 0,40	14 0,30	1,51	0,69 - 3,27		

Примітки:  $\chi^2$  – критерій ксі-квадрат за Pearson;  $p_{(\chi^2)}$  – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі); ВШ – відношення шансів;  $\pm 95\%$  ВІ –  $\pm 95\%$  вірогідний інтервал для величини ВШ

Як і для чоловіків, для жінок (табл. 5.9) значущої різниці виявлено не було. Порівняння розподілу делеційних алелей серед хворих на ПБКГ за статтю також не показало наявності статистичної значущості між чоловіками і жінками, хворими на ПБКГ (для *GSTM1*:  $\chi^2=0,20$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,66$  та для *GSTT1*:  $\chi^2=0,87$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,35$ ).

Таблиця 5.9

**Значущість відмінностей в розподілі частот алелей генів *GSTM1* і *GSTT1* між жінками контрольної групи і жінками, хворими на ПБКГ та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	ПБКГ, n/f	Контроль, n/f	ВШ	95 % ВІ	$\chi^2$	$P_{(\chi^2)}$
<i>GSTM1+</i>	45 0,48	32 0,62	0,57	0,29 - 1,14	2,51	0,11
<i>GSTM1-null</i>	49 0,52	20 0,38	1,74	0,87 - 3,47		
<i>GSTT1+</i>	50 0,53	36 0,69	0,51	0,25 - 1,03	3,56	0,06
<i>GSTT1-null</i>	44 0,47	16 0,31	1,98	0,97 - 4,05		

Примітки:  $\chi^2$  – критерій ксі-квадрат за Pearson;  $p_{(\chi^2)}$  – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі); ВШ – відношення шансів;  $\pm 95\%$  ВІ –  $\pm 95\%$  вірогідний інтервал для величини ВШ

Надалі було проаналізовано значущість відмінностей в розподілі частот наявності або відсутності делецій генів *GSTM1* і *GSTT1* окремо у чоловіків і жінок в групах порівнянь «контроль-випадок» між групами. Жодних статистично значущих різниць у групах чоловіків виявлено не було. Для жінок була виявлена вірогідна відмінність розподілу алелей для гена *GSTT1* між пацієнтками контрольної та 4-ї груп:  $\chi^2=5,34$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,02$ . Наявність алелі *GSTT1+* у 2,9 рази збільшувала шанси розвитку ПБКГ (ВШ=2,89; 95% ВІ 1,16-7,21), а алелі *GSTT1-null* – зменшувало такі шанси у 2,9 рази (ВШ=0,35; 95% ВІ 0,14-0,86).

Отже, на відміну від поліморфізму Pе105Val гена *GSTP1* для делеційних поліморфізмів гена *GST* (*GSTM1* і *GSTT1*) різниці розподілу «нульових» алелей серед хворих на ПБКГ за статтю не виявлено. Виключенням став зв'язок *GSTT1-null* генотипу з ПБКГ IV стадії: у жінок-носійок ризик був підвищений майже у три рази.

### 5.3. Розподіл сполучень алелей делеційного поліморфізму генів *GSTM1* та *GSTT1* та їх зв'язок з наявністю первинної відкритокутової глаукоми

Підґрунтям для проведення цього фрагменту роботи стали дані, наведені у мета-аналізі зв'язку делеційних поліморфізмів *GSTM1* і *GSTT1* з ПБКГ [284], де був виявлений високий ризик ПБКГ при сполученні «нульових» генотипів – *GSTT1-null* + *GSTM1-null* (ВШ=2,20; 95% ВІ 1,47-3,31). Розподіл алельних сполучень у контролі та групах хворих в нашому дослідженні наведений в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

#### Розподіл алелей делеційних поліморфізмів *GSTM1* і *GSTT1* у групах хворих

Генотипи		Конт- роль	ПБКГ	Групи			
				1-а	2-а	3-я	4-а
<i>GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	n	36	65	18	15	13	19
	f	0,37	0,38	0,47	0,34	0,32	0,38
<i>GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	n	24	20	5	7	5	3
	f	0,24	0,12	0,13	0,16	0,13	0,06
<i>GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	n	32	32	9	11	8	4
	f	0,33	0,19	0,24	0,25	0,20	0,08
<i>GSTM1-null*</i> <i>GSTT1-null</i>	n	6	55	6	11	14	24
	f	0,06	0,32	0,16	0,25	0,35	0,48
Всього:	n	98	172	38	44	40	50

Примітки: n – кількість; f – частота;  $\chi^2=47,73$ ; df=12; p=3,0E-06

Частота генотипу *GSTM1+\*GSTT1+* у контрольній групі та хворих на ПБКГ не відрізнялася (відповідно, 0,37 та 0,38). Частота генотипів з однією «нульовою» алеллю (або *GSTM1-null* або *GSTT1-null*) у хворих на ПБКГ суттєво знижувалася у порівнянні з контролем: частота генотипу *GSTM1+\*GSTT1-null* склала, відповідно, 0,12 та 0,24, а частота генотипу *GSTM1-null\*GSTT1+* – 0,19 та 0,33. При цьому, частота подвійного «нульового» генотипу *GSTM1-null\*GSTT1-null* у хворих на ПБКГ була значно більшою, ніж у

контролі, відповідно, 0,32 та 0,06. Відповідним чином змінювалася частота генотипів і у групах хворих (рис. 5.3), що було значущим ( $p=3,0E-06$ ).

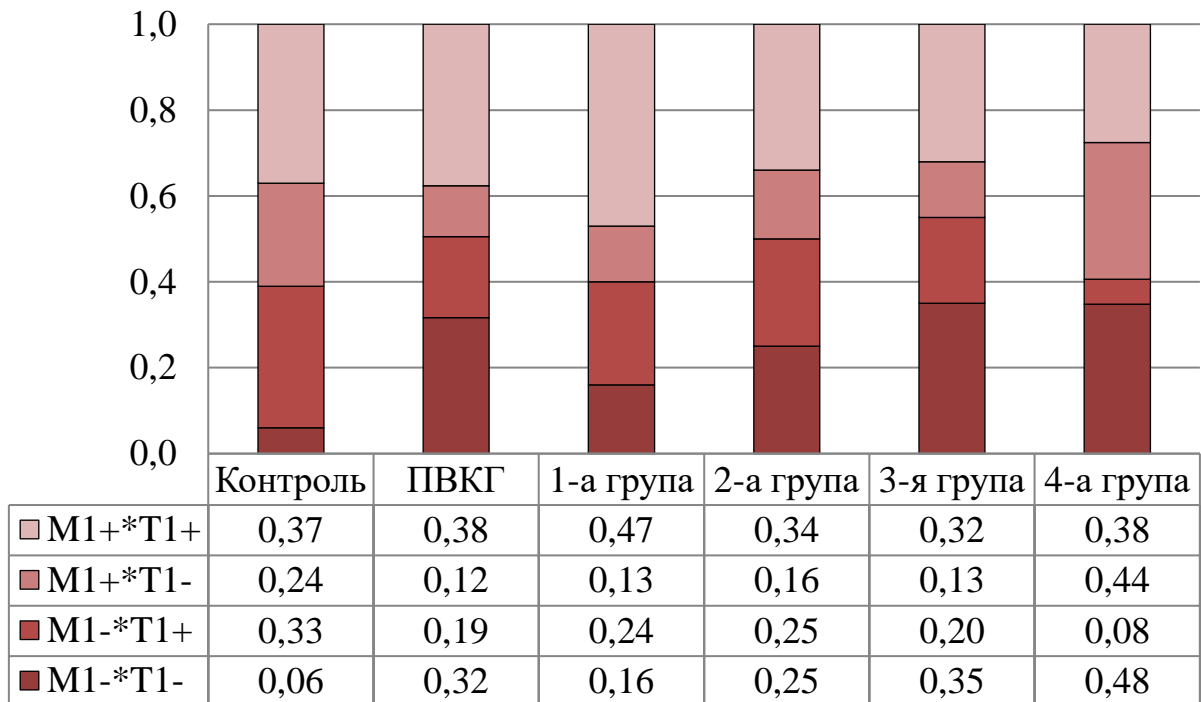


Рис. 5.3. Частоти сполучень поліморфізмів генів *GSTM1* і *GSTT1* у групах; M1+ і T1+ – позначення алелей *GSTM1+* і *GSTT1+*; M1- і T1- – позначення *GSTM1-null* і *GSTT1-null*

Наочно видна вірогідна тенденція до суттєвого збільшення частоти подвійного «нульового» генотипу (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) та зменшення частоти «напівнульових» сполучень (*GSTM1+\*GSTT1-null* та *GSTM1-null\*GSTT1+*). Це вказувало на можливу асоціацію саме подвійного «нульового» генотипу з розвитком ПВКГ. При чому збільшення його частоти відповідно до збільшення тяжкості глаукоми вказувало на значну роль недостатності GST у виникненні глаукоми. На рисунку 5.4 чітко видно, що подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) нібито накопичується у хворих з ПВКГ, особливо при IV стадії, коли його частота перевищує таку у контролі у вісім разів (0,48 проти 0,006). Перевірка статистичної значущості виявлених зсувів наведена у таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

**Статистична значущість відмінностей в розподілі частот генотипів  
*GSTM1* і *GSTT1* між групами**

Групи		Генотипи		
		$\chi^2$	df	$P(\chi^2)$
0	1+2+3+4	30,02	3	1,0E-06
0	1	6,06	3	0,109
0	2	6,94	3	0,074
0	3	18,50	3	3,5E-04
0	4	47,35	9	0,0E-01
1	2	2,37	3	0,499
1	3	3,19	3	0,363
1	4	19,77	9	0,019
2	3	3,53	3	0,316
2	4	14,04	6	0,029
3	4	7,31	6	0,293

Примітки:  $\chi^2$  – критерій ксі-квадрат за Pearson; df – число ступенів свободи;  $P(\chi^2)$  – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі)

Вірогідними виявилися різниці у розподілі генотипів *GSTM1* і *GSTT1* між пацієнтами контрольної групи та всіма хворими з ПБКГ ( $\chi^2=30,02$ ;  $p=1,0E-06$ ). При стратифікації по групах ця тенденція була підтверджена для 3-ї та 4-ї груп (відповідно,  $\chi^2=18,50$ ;  $p=3,5E-04$  та  $\chi^2=47,35$ ;  $p=0,0E-01$ ). Крім того, виявилася вірогідною різниця при порівнянні 1-ї та 2-ї груп з 4-ю групою (відповідно,  $\chi^2=19,77$ ;  $p=0,019$  та  $\chi^2=14,04$ ;  $p=0,029$ ).

Отже, суттєве збільшення частоти подвійного «нульового» генотипу (*GSTM1-null*\**GSTT1-null*) у хворих на ПБКГ можна вважати загальною закономірністю ПБКГ, особливо, у хворих з III та IV стадіями.

На наступному етапі необхідно було з'ясувати характер зв'язку генотипів, що мали статистично значущі відмінності у розподілі між



контролем та групами хворих, з ПБКГ. Статистична значущість відмінностей розподілу частот генотипів *GSTM1* і *GSTT1* між контрольною групою і всіма хворими на ПБКГ та ступінь їх асоціації з захворюванням наведено у табл. 5.12.

Таблиця 5.12

**Статистична значущість відмінностей розподілу частот генотипів *GSTM1* і *GSTT1* між контрольною групою і хворими на ПБКГ та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	ПБКГ, n=172	Конт., n=98	$\chi^2$	$p_{(\chi^2)}$	ВШ	$\pm 95\%$ ВІ
<i>GSTM1+*GSTT1+</i>	0,38	0,37	0,03	0,863	1,05	0,63 - 1,75
<i>GSTM1+*GSTT1-null</i>	0,12	0,24	6,66	0,010	0,41	0,21 - 0,78
<i>GSTM1-null*GSTT1+</i>	0,19	0,33	6,06	0,014	0,47	0,27 - 0,83
<i>GSTM1-null*GSTT1-null</i>	0,32	0,06	22,41	0,000	7,21	2,97 - 17,48

Примітки:  $\chi^2$  – критерій  $\chi^2$ -квадрат за Pearson;  $p_{(\chi^2)}$  – значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі); ВШ – відношення шансів;  $\pm 95\%$  ВІ –  $\pm 95\%$  вірогідний інтервал для величини ВШ

Подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) у 7,2 рази збільшував ймовірність розвитку захворювання (ВШ=7,21; 95 % ВІ=2,97-17,48) у порівнянні з контролем. Цікаво, що «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).

Значення окремих генотипів демонстрував рис. 5.6, з якого чітко витікає тенденція до перерозподілу алелей. «Напівнульові» генотипи (*GSTM1+\*GSTT1-null* та *GSTM1-null\* GSTT1+*) переважали у контрольній групі, тоді як подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) – у хворих на ПБКГ.

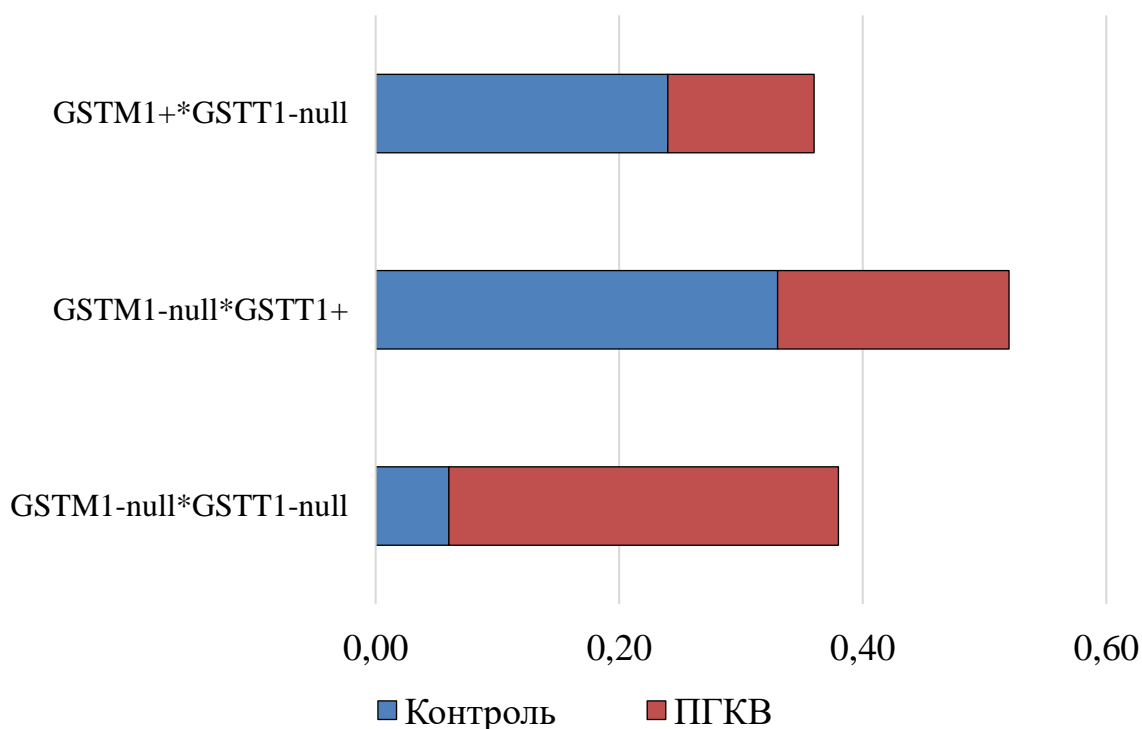


Рис. 5.4. Розподіл частот генотипів *GSTM1* і *GSTT1* у пацієнтів контрольної групи і хворих на ППКГ. На діаграмі представлені сполучення генотипів, для яких виявлена статистична значущість відмінностей на рівні  $p < 0,05$  в групах порівнянь, а також асоціативний зв'язок із захворюванням ( $VШ > 0$ ) згідно до таблиць 5.11 та 5.12

Такі ж тенденції були підтверджені при стратифікації за стадіями глаукоми у 3-й та 4-й групах (табл. 5.13 та 5.14).

Таблиця 5.13

**Статистична значущість відмінностей в розподілі частот генотипів *GSTM1* і *GSTT1* між контрольною і 3-ю групами та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	3-я гр., n=40	Конт., n=98	$\chi^2$	$p(\chi^2)$	ВШ	$\pm 95\% \text{ ВІ}$
<i>GSTM1+*GSTT1+</i>	0,32	0,37	0,08	0,783	0,83	0,38 - 1,81
<i>GSTM1+*GSTT1-null</i>	0,13	0,24	1,79	0,180	0,44	0,16 - 1,25
<i>GSTM1-null*GSTT1+</i>	0,20	0,33	1,64	0,201	0,52	0,21 - 1,25
<i>GSTM1-null*GSTT1-null</i>	0,35	0,06	16,86	0,000	8,26	2,89 - 23,61

Примітки: ті ж самі, що і в таблиці 5.12

Таблиця 5.14

**Статистична значущість відмінностей в розподілі частот  
генотипів *GSTM1* і *GSTT1* між контрольною і 4-ю групами  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	4 гр., n=50	Конт., n=98	$\chi^2$	p( $\chi^2$ )	ВШ	±95% ВІ
<i>GSTM1+*GSTT1+</i>	0,38	0,37	1,21	0,271	1,06	0,52 - 2,13
<i>GSTM1+*GSTT1-null</i>	0,06	0,24	7,59	0,006	0,20	0,06 - 0,69
<i>GSTM1-null*GSTT1+</i>	0,08	0,33	9,63	0,002	0,18	0,06 - 0,54
<i>GSTM1-null*GSTT1-null</i>	0,48	0,06	33,38	0,000	14,15	5,23 - 38,28

Примітки: ті ж самі, що і в таблиці 5.12

Подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) у 8,3 рази збільшував ймовірність розвитку III стадії захворювання (ВШ=8,26; 95 % ВІ=2,89-23,61) та у 14,2 рази розвиток IV стадії (ВШ=14,15; 95 % ВІ=5,23-38,28) у порівнянні з контролем.

Отже, можна доказово стверджувати, що подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) суттєво збільшував шанси розвитку ПБКГ, особливо її найбільш тяжких стадій. У зв'язку з цим виникало припущення, що цей генотип сприяв прогресії захворювання.

Це положення підтвердила наявність асоціації подвійного «нульового» генотипу (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) з розвитком IV стадії ПБКГ, що було виявлено у порівнянні 1-ї і 2-ї груп з 4-ю групою (табл. 5.15 і 5.16). 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.

Тобто, наявність цього генотипу ризику було асоційовано з розвитком IV стадії у хворих на ПБКГ. Це, на наш погляд, прямо вказувало на асоціацію подвійного «нульового» генотипу (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) з прогресією захворювання.

Таблиця 5.15

**Статистична значущість відмінностей в розподілі частот  
генотипів *GSTM1* і *GSTT1* між хворими 1-ї і 4-ї груп  
та ступінь їх асоціації з розвитком IV стадії**

Генотипи	4 гр., n=50	1 гр., n=38	$\chi^2$	$p_{(\chi^2)}$	ВШ	$\pm 95\%$ ВІ
<i>GSTM1+*GSTT1+</i>	0,38	0,47	0,44	0,507	0,68	0,29 - 1,60
<i>GSTM1+*GSTT1-null</i>	0,06	0,13	1,348	0,247	0,42	0,09 - 1,89
<i>GSTM1-null*GSTT1+</i>	0,08	0,24	3,06	0,080	0,28	0,08 - 0,99
<i>GSTM1-null*GSTT1-null</i>	0,48	0,16	8,59	0,003	4,92	1,75 - 13,84

Примітки: ті ж самі, що і в таблиці 5.12

Таблиця 5.16

**Статистична значущість відмінностей в розподілі частот  
генотипів *GSTM1* і *GSTT1* між хворими 2-ї і 4-ї груп  
та ступінь їх асоціації з розвитком IV стадії**

Генотипи	4 гр., n=50	2 гр., n=44	$\chi^2$	$p_{(\chi^2)}$	ВШ	$\pm 95\%$ ВІ
<i>GSTM1+*GSTT1+</i>	0,38	0,34	0,03	0,858	1,18	0,51 - 2,76
<i>GSTM1+*GSTT1-null</i>	0,06	0,16	2,42	0,120	0,34	0,08 - 1,40
<i>GSTM1-null*GSTT1+</i>	0,08	0,25	3,86	0,049	0,26	0,08 - 0,89
<i>GSTM1-null*GSTT1-null</i>	0,48	0,25	4,36	0,037	2,77	1,15 - 6,67

Примітки: ті ж самі, що і в таблиці 5.12

Наявність у хворого на ПБКГ саме генотипу *GSTM1-null\*GSTT1-null* вказувало на високий ризик швидкого прогресування та розвитку IV стадії. Для цього у подальшому було проаналізовано зв'язок делеційних поліморфізмів гена *GST* показниками (індексами), що характеризують швидкість розвитку (прогресію) глаукоми.

Крім того, з даних таблиць 5.15 та 5.16 витікало, що «напівнульові» генотипи (*GSTM1+\*GSTT1-null* та *GSTM1-null\* GSTT1+*) мали тенденцію до зменшення ризику розвитку IV стадії у хворих на ПБКГ, що, однак, мало вірогідність ( $p_{(\chi^2)}=0,049$ ) лише для генотипу *GSTM1-null\*GSTT1+* при

порівнянні 2-ї групи з 4-ю ( $ВШ=0,26$ ;  $95\% \text{ ВІ}=0,08-0,89$ ). Тобто, наявність хоча б одного повноцінного гена, що кодує GST, мало захисне значення у сенсі як виникнення (див. табл. 5.12), так і прогресування глаукоми.

Значення окремих генотипів по групах демонстрував рис. 5.5.

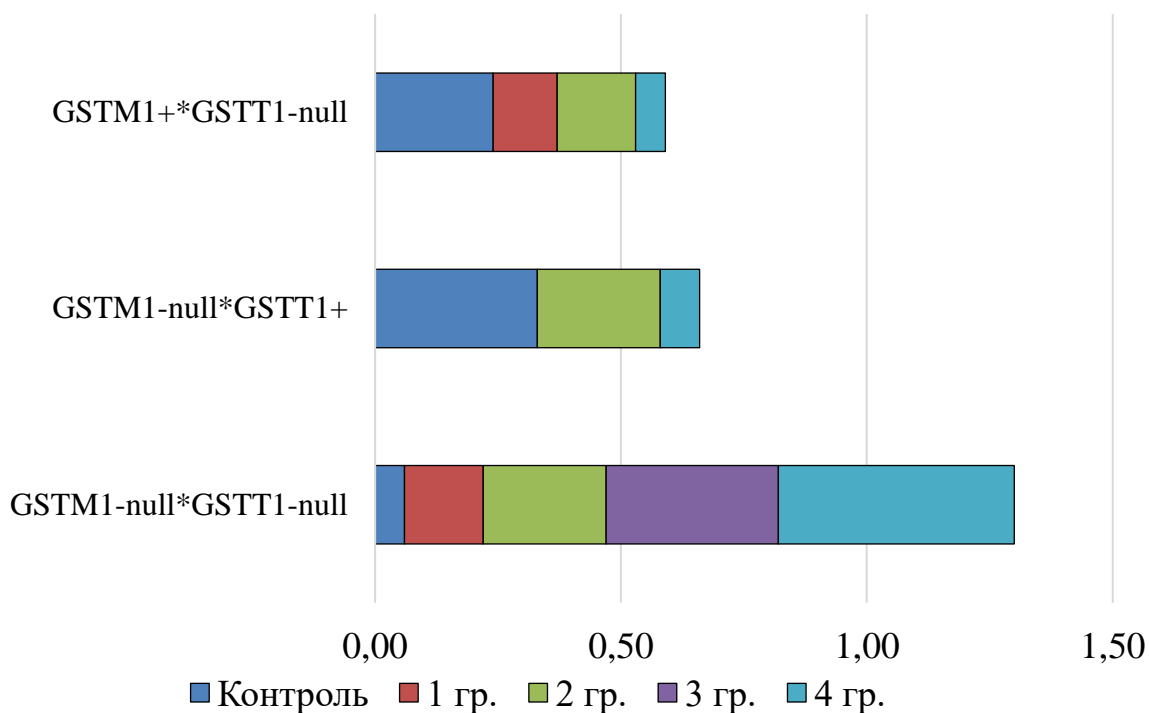


Рис. 5.5. Розподіл частот генотипів *GSTM1* і *GSTT1* в групах пацієнтів. На діаграмі представлені сполучення генотипів, для яких виявлена статистична значущість відмінностей на рівні  $p < 0,05$  в групах порівнянь, а також асоціативний зв'язок із захворюванням ( $ВШ > 0$ ) згідно до таблиць 5.11, 5.13-5.16

Серед хворих на ПВКГ «напівнульові» генотипи (*GSTM1+\*GSTT1-null* та *GSTM1-null\*GSTT1+*) переважали у 1-й та 2-й групах (тобто з початковими стадіями глаукоми), тоді як подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) переважав у хворих 3-ї та 4-ї груп (відповідно, при III та IV стадіях ПВКГ). Крім того, і частота, і сила асоціативного зв'язку подвійного «нульового» генотипу з ПВКГ цього генотипу чітко зростала відповідно до тяжкості глаукоми.

#### 5.4. Зв'язок делеційного поліморфізму генів *GSTM1* та *GSTT1* з показниками первинної відкритокутової глаукоми

У даному розділі було визначено вплив делеційного поліморфізму *GSTM1* та *GSTP1* на показники розвитку ПБКГ. До таких, як і у попередньому розділі, були віднесені тривалість та стадія глаукоми на момент первинного обстеження, ранг та величина ВОТ. Результати визначення такого впливу для делеційного поліморфізму *GSTM1* наведено в табл. 5.17.

Таблиця 5.17

#### Вплив алелей делеційного поліморфізму гена *GSTM1* на показники розвитку ПБКГ (наведені медіанні значення показників)

Показники	Алелі		U	p
	<i>GSTM1+</i> (n=85)	<i>GSTM1-null</i> (n=87)		
ТЗ, років	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	3122,5	0,078
Стадія	2,00 (1,00; 4,00)	3,00 (2,00; 4,00)	3214,5	0,139
Ранг ВОТ	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 3,00)	3188,5	0,119
ВОТ, мм рт.ст.	24,22 (18,43; 28,28)	25,05 (19,75; 33,00)	3273,5	0,195

Примітки: ТЗ – тривалість захворювання; Me (Q1;Q4) – медіанне значення показника; U – тест Манна-Уїтні (Mann-Whitney); p – статистична значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі)

Як свідчили отримані результати, впливу алелей делеційного поліморфізму гена *GSTM1* на показники розвитку ПБКГ виявлено не було.

Результати визначення впливу делеційного поліморфізму *GSTP1* на показники розвитку ПБКГ наведено в табл. 5.18.

Таблиця 5.18

**Вплив алелей делеційного поліморфізму гена *GSTT1* на показники розвитку ПБКГ (наведені медіанні значення показників)**

Показники	Алелі		U	p
	<i>GSTT1+</i> (n=97)	<i>GSTT1-null</i> (n=75)		
ТЗ, років	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	3102,5	0,099
Стадія	2,00 (1,00; 3,00)	3,00 (2,00; 4,00)	2891,5	0,021
Ранг ВОТ	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (2,00; 3,00)	2950,5	0,034
ВОТ, мм рт.ст.	24,22 (18,40; 28,62)	25,05 (23,19; 33,03)	3112,5	0,105

Примітки: ті ж самі, що у табл. 5.17

За критерієм Манна-Уїтні статистичну значущість мав вплив делеційного поліморфізму *GSTT1* на стадію ПБКГ та ранг ВОТ (відповідно,  $U=2891,5$ ;  $p=0,021$  та  $U=2950,5$ ;  $p=0,034$ ). Наявність алелі *GSTT1-null* супроводжувалася достеменно більшими стадією ПБКГ і рангом ВОТ при первинному обстеженні.

Згідно даним по розподілу хворих за стадією ПБКГ (табл. 5.19) серед носіїв алелі *GSTT1-null* хворих з IV стадією у 2,4 рази більше, ніж хворих з I стадією та у 1,4-1,5 рази більше, ніж хворих з II та III стадіями ( $\chi^2=5,89$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,017$ ). Розподіл хворих серед носіїв алелі *GSTT1-null* за рангами ВОТ статистичної значущості не мав ( $\chi^2=5,30$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,071$ ).

Також проведено визначення впливу сполучень делеційних поліморфізмів генів *GSTM1* і *GSTT1* на показники ПБКГ (табл. 5.20). За ранговим критерієм Крускала-Уолліса статистичну значущість мав вплив сполучень поліморфних генотипів на стадію ПБКГ ( $H=13,18$ ;  $p=0,004$ ).

Згідно даним по розподілу хворих за стадією ПБКГ (табл. 5.21), серед носіїв генотипу *GSMT1-null\*GSTT1-null* хворих з IV стадією було у 4,0 рази більше, ніж хворих з I стадією та у 1,7-2,2 рази більше, ніж хворих з II та III

стадіями ( $\chi^2=16,01$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,037$ ). Розподіл хворих серед носіїв алелі *GSTT1-null* за рангами ВОТ статистичної значущості не мав ( $\chi^2=8,53$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,202$ ).

Таблиця 5.19

**Вплив алелей делеційного поліморфізму генів *GSTT1* на розподіл хворих за стадіям ПБКГ та рангами ВОТ**

	Алелі		$\chi^2$	p
	<i>GSTT1+</i> , (n=97)	<i>GSTT1-null</i> (n=75)		
<b>Стадія ПБКГ</b>				
I стадія, n (%)	27 (27,9%)	11 (14,7%)	5,89	0,017
II стадія, n (%)	26 (26,8%)	18 (24,0%)		
III стадія, n (%)	21 (21,6%)	19 (25,3%)		
IV стадія, n (%)	23 (23,7%)	27 (36,0%)		
<b>Ранг ВОТ</b>				
1-й, n (%)	38 (39,2%)	18 (24,0%)	5,30	0,071
2-й, n (%)	42 (43,3%)	36 (48,0%)		
3-й, n (%)	17 (17,5%)	21 (28,0%)		

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

Таблиця 5.20

**Вплив сполучень делеційних поліморфізмів генів *GSTM1* і *GSTT1* на показники ПБКГ (наведені медіанні значення показників)**

Показники	Генотип <i>GSTM1*GSTT1</i>				H	p
	M1+*T1+, (n=65)	M1+*T1-, (n=20)	M1-*T1+, (n=32)	M1-*T1-, (n=55)		
ТЗ, років	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	5,62	0,131
Стадія	2,00 (1,00; 4,00)	2,00 (1,50; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	3,00 (2,00; 4,00)	13,18	0,004
Ранг ВОТ	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (2,00; 3,00)	8,16	0,043
ВОТ, мм рт.ст.	24,22 (18,43; 28,62)	24,10 (18,26; 27,93)	24,17 (17,68; 28,12)	25,90 (23,38; 34,01)	5,55	0,135

Примітки: ТЗ – тривалість захворювання; Me (Q1;Q4) – медіанне значення показника; H – ранговий критерій Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks); p – статистична значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі)



Таблиця 5.21

**Вплив генотипу делеційних поліморфізмів генів *GSTM1* і *GSTT1* на розподіл хворих по стадіям ПБКГ**

Стадія ПБКГ	Генотип <i>GSTM1</i> * <i>GSTT1</i>				$\chi^2$	p
	M1+*T1+, (n=65)	M1+*T1-, (n=20)	M1-*T1+, (n=32)	M1-*T1-, (n=55)		
I стадія, n (%)	18 (27,7%)	5 (25,0%)	9 (28,1%)	6 (10,9%)	16,01	0,037
II стадія, n (%)	15 (23,1%)	7 (25,0%)	11 (34,4%)	11 (20,0%)		
III стадія, n (%)	13 (20,0%)	5 (25,0%)	8 (25,0%)	14 (25,5%)		
IV стадія, n (%)	19 (29,2%)	3 (15,0%)	4 (12,5%)	24 (43,6%)		

Примітки: ті ж самі, що у табл. 5.19

### Резюме до розділу 5

Таким чином, встановлено асоціацію «нульової» алелі гена *GSTT1-null* з ПБКГ ( $p_{(\chi^2)}=0,03$ ). Наявність алелі *GSTT1-null* вірогідно збільшувала ризик розвитку ПБКГ (ВШ=1,75; ВІ=1,04-2,96) у порівнянні з контрольною групою. Наявність «нульових» алелей (*GSTM1-null* та *GSTT1-null*) гена *GST* вірогідно збільшувала ризик розвитку IV стадії ПБКГ (відповідно, ВШ=2,01; ВІ=1,01-4,01 та ВШ=2,66; ВІ=1,32-5,37) у порівнянні з контрольною групою, що вказувало на вплив «нульових» алелей на швидку прогресію захворювання. Для жінок була виявлена вірогідна відмінність розподілу алелей для гена *GSTT1* між пацієнтками контрольної та 4-ї груп:  $\chi^2=5,34$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,02$ . Вірогідними виявилися різниці у розподілі генотипів *GSTM1* і *GSTT1* між пацієнтами контрольної групи та всіма хворими з ПБКГ ( $\chi^2=30,02$ ;  $p=1,0E-06$ ). При стратифікації по групам ця тенденція була підтверджена для 3-ї та 4-ї груп (відповідно,  $\chi^2=18,50$ ;  $p=3,5E-04$  та  $\chi^2=47,35$ ;  $p=0,0E-01$ ). Крім того, виявилася вірогідною різниця при порівнянні 1-ї та 2-ї груп з 4-ю групою (відповідно,  $\chi^2=19,77$ ;  $p=0,019$  та  $\chi^2=14,04$ ;  $p=0,029$ ). Отже, суттєве збільшення частоти подвійного «нульового» генотипу (*GSTM1-null*\**GSTT1-null*) у хворих на ПБКГ можна вважати загальною закономірністю ПБКГ, особливо, у хворих з III та IV стадіями. Подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null*\**GSTT1-null*)

у 7,2 рази збільшував ймовірність розвитку захворювання (ВШ=7,21; 95 % ВІ=2,97-17,48) у порівнянні з контролем. Цікаво, що «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). Отже, можна доказово стверджувати, що подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) суттєво збільшував шанси розвитку ПБКГ, особливо її найбільш тяжких стадії. 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.

**Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:**

1. [49] 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. [53] 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.
3. [88] 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

## РОЗДІЛ 6

**РОЗПОДІЛ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНОТИПІВ ГЕНУ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ (*GSTP1*, *GSTM1* І *GSTT1*) ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ПЕРВИННОЮ ВІДКРИТОКУТОВОЮ ГЛАУКОМОЮ**

Ферменти суперсімейства глутатіон-S-трансферази (GST) приймають активну участь у механізмах знешкодження цитотоксичних речовин шляхом декількох реакцій: 1) утворення некаталітичного зв'язку з ксенобіотиками; 2) утворення каталітичного зв'язку ксенобіотиків з глутатіоном; 3) відновлення активності глутатіонпероксидази [175].

Глутатіон-S-трансферазна активність знаходиться під впливом декількох генів, зокрема *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1*. Крім вищезазначених властивостей щодо детоксикації ксенобіотиків, *GSTP1* приймає участь в механізмах проліферації та загибелі клітин через регуляцію протеїнкіназ, зокрема c-Jun N-terminal kinases [147].

Зміна амінокислотної послідовності призводить до синтезу ферменту зі зниженою активністю [162]. Вище вже було показано вплив делеційних поліморфізмів генів *GST* на розвиток та прогресування ПВКГ окремо для кожного гена у хворих з української популяції. У даному розділі була поставлена задача оцінити вплив сполучень всіх трьох генотипів на ПВКГ по групам хворих, тобто – в залежності від тяжкості глаукоми.

В результаті проведеного дослідження були проаналізовані комбінації поліморфних варіантів генів *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* (табл. 6.1). Виявлено 11 комбінацій генетичних варіантів, частота яких мала відмінності як між контролем та групами хворих на ПВКГ, так і між самими групами хворих ( $\chi^2=112,63$ ;  $p=0,00E-01$ ). Комбінація генотипів *GSTP1(Ile/Val)\*GSTM1-null\*GSTT1-null* не була виявлена а ні в контрольній групі, а ні у пацієнтів з ПВКГ.

Таблиця 6.1

## Розподіл зустрічальності та частоти генотипів у групах пацієнтів

Генотипи		Конт- роль	Групи				All НТ
			1-а	2-а	3-я	4-а	
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	n	10	7	0	0	0	17
	f	0,10	0,18	0,00	0,00	0,00	0,06
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	n	20	5	4	2	0	31
	f	0,20	0,13	0,09	0,05	0,00	0,11
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	n	20	0	4	3	2	29
	f	0,20	0,00	0,09	0,07	0,04	0,11
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1-null</i>	n	6	6	11	12	23	58
	f	0,06	0,16	0,25	0,30	0,46	0,21
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	n	18	10	10	9	9	56
	f	0,18	0,26	0,23	0,23	0,18	0,21
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	n	4	0	2	2	2	10
	f	0,04	0,00	0,05	0,05	0,04	0,04
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	n	11	4	4	2	2	23
	f	0,11	0,11	0,09	0,05	0,04	0,09
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	n	8	1	5	4	10	28
	f	0,08	0,03	0,11	0,10	0,20	0,10
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	n	0	0	1	1	1	3
	f	0,00	0,00	0,02	0,03	0,02	0,01
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	n	1	5	3	3	0	12
	f	0,01	0,13	0,07	0,07	0,00	0,04
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1-null</i>	n	0	0	0	2	1	3
	f	0,00	0,00	0,00	0,05	0,02	0,01
<b>Всього</b>		<b>98</b>	<b>38</b>	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>270</b>

Примітки: n – кількість; f – частота;  $\chi^2=112,63$ ; All НТ – всі генотипи; df=40; p=0,00E-01

В контрольній групі найбільш часто (у 40 % обстежених) зустрічались генотипи *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1-null* та *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-*

*null\*GSTT1+* (по 20 %); у 18 % пацієнтів був визначений генотип *GSTP1(Ile/Val)\*GSTM1+\*GSTT1+* та у 11 % – генотип *GSTP1(Ile/Val)\* GSTM1-null\*GSTT1+*. Загалом дані генотипи (*GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\* GSTT1-null*, *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1+*, *GSTP1(Ile/Val)\*GSTM1+\* GSTT1+* та *GSTP1(Ile/Val)\*GSTM1-null\*GSTT1+*) мала більшість (дві третини) пацієнтів з групи контролю. Генотипи *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1+\*GSTT1-null* та *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1-null\*GSTT1-null* в групі контролю визначені не були.

У пацієнтів з ПБКГ найбільшу поширеність мали дещо інші генотипи: *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1-null* (30 %), *GSTP1(Ile/Val)\*GSTM1+\*GSTT1+* (22 %) та *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1+\*GSTT1+* (12 %). При цьому, якщо найчастішим генотипом у 1-й групі був *GSTP1(Ile/Val)\* GSTM1+\*GSTT1+* (26 %), то вже з 2-ї групи більшу поширеність набував генотип *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1-null*, який спостерігався у 25 % пацієнтів цієї групи, а у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп – у 30 % та 46 %, відповідно.

У пацієнтів 1-ї групи не було встановлено наявності таких генотипів: *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1+*, *GSTP1(Ile/Val)\*GSTM1+\*GSTT1-null*, *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1+\*GSTT1-null* та *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1-null\*GSTT1-null*. У 1-ї групі 18 % пацієнтів мали генотип *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1+*, генотипи *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1-null* та *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1-null\*GSTT1+* були відмічені у 26 % пацієнтів (по 13 %).

Загалом, найбільш часті генотипи *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1-null* та *GSTP1(Ile/Val)\*GSTM1+\*GSTT1+* були відмічені, відповідно, у 25 % та 23 % пацієнтів 2-ї групи, у 30 % та 23 % пацієнтів 3-ї групи та у 46 % та 18 % пацієнтів 4-ї групи.

У пацієнтів 2-ї групи не були визначені такі генотипи: *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1+* та *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1-null\*GSTT1-null*. У пацієнтів 3-ї групи не був визначений тільки генотип *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1+*, а у пацієнтів 4-ї групи були відсутні генотипи *GSTP1(Ile/Ile)\* GSTM1+\*GSTT1+*, *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1-null* та *GSTP1(Val/Val)\* GSTM1-null\*GSTT1+*.

Як показав статистичний аналіз, значущі відмінності частот розподілу

генотипів були виявлені між контрольною групою та всіма групами пацієнтів з ПБКГ ( $\chi^2=54,68$ ,  $p=0,00E-01$ ). Частоти генетичних поліморфізмів генів *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* відрізнялися у пацієнтів контрольної групи та хворих на ПБКГ 1-ї групи за двобічним критерієм Фішера ( $p_{(\chi^2)}=0,001$ ); пацієнтів контрольної групи та хворих на ПБКГ 2-ї групи ( $p_{(\chi^2)}=0,003$ ) та між пацієнтами контрольної групи та хворими на ПБКГ 3-ї та 4-ї груп ( $p_{(\chi^2)}=0,00E-01$ ), що наведено у таблиці 6.2 та на рис. 6.1.

Тож дані статистичних порівнянь наочно свідчили на користь наявності зв'язку між варіабельними генотипами генів глутатіон-S-трансферази та розвитком ПБКГ.

Таблиця 6.2

### Значущість відмінностей в розподілі частот генотипів між групами

Групи		Генотипи		
		$\chi^2$	df	$P_{(\chi^2)}$
Контроль	1-а+2-а+3-я+4-а	54,68	10	0,000
Контроль	1-а	25,73	8	0,001
Контроль	2-а	24,76	9	0,003
Контроль	3-я	36,31	10	0,000
Контроль	4-а	58,39	10	0,000
1-а	2-а	18,41	9	0,031
1-а	3-я	21,27	10	0,019
1-а	4-а	40,16	10	0,000
2-а	3-я	3,50	9	0,941
2-а	4-а	14,96	9	0,092
3-я	4-а	10,58	9	0,305

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

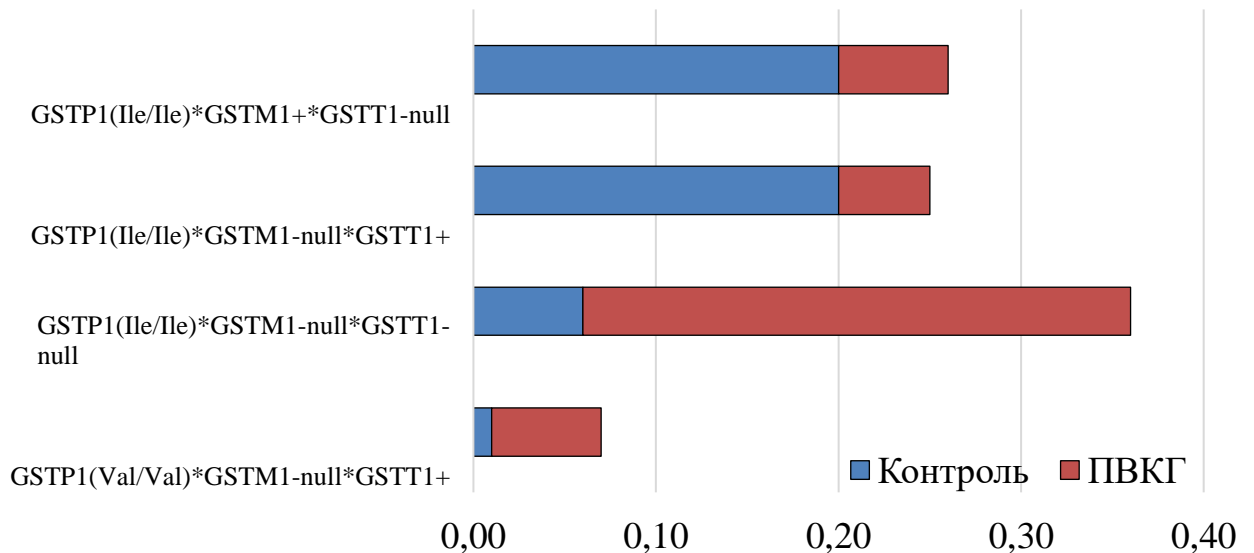


Рис. 6.1. Розподіл частот генотипів між контрольною групою і групою хворих на ПВКГ. На діаграмі представлені генотипи, для яких виявлена значущість відмінностей ( $p_{Fet} < 0,05$ ) в групах порівнянь з різними комбінаціями генотипів та асоціативний зв'язок із захворюванням

При порівнянні розподілу частот генотипів у групах встановлено, що вірогідна різниця була наявна між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп ( $p_{(\chi^2)} = 0,031$ ), між 1-ю та 3-ю групами ( $p_{(\chi^2)} = 0,019$ ), між 1-ю та 4-ю групами ( $p_{(\chi^2)} < 0,00E-01$ ). В той же час не було встановлено значущих відмінностей в розподілі генотипів між пацієнтами 2-ї, 3-ї та 4-ї груп ( $p_{(\chi^2)} > 0,09$ ). У цьому сенсі можна зазначити, що пацієнти 1-ї групи мали I (початкову) стадію хвороби, тоді як пацієнти інших груп – прогресуючу ПВКГ, що вказувало на імовірне значення генотипів також і для прогресування захворювання.

В подальшому був проведений детальний розгляд асоціації значущих комбінацій генотипів генів *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* із захворюванням для кожної групи (табл. 6.3-6.6).

Для пацієнтів 1-ї групи (табл. 6.3) в порівнянні з контрольною групою асоціацію с захворюванням було встановлено для комбінації генотипів *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1-null\*GSTT1+* ( $p_{Fet} = 0,007$ ; ВШ=14,7; ВІ=1,66-130,42).

Таблиця 6.3

**Значущість відмінностей розподілу частот генотипів  
між контрольною групою і хворими на ПБКГ 1-ї групи  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	Групи		p <sub>Fet</sub>	ВШ	±95% ВІ
	1-а	Контроль			
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,18	0,10	0,247	1,99	0,70-5,67
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,13	0,20	0,460	0,59	0,20-1,71
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,00	0,20	0,001	0,00	0,00-N/A
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,16	0,06	0,094	2,88	0,87-9,55
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,26	0,18	0,347	1,59	0,66-3,85
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,00	0,04	0,576	0,00	0,00-N/A
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,11	0,11	1,000	0,93	0,28-3,12
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,03	0,08	0,444	0,30	0,04-2,52
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,00	0,00	-	-	-
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,13	0,01	0,007	14,70	1,66-130,42
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,00	0,00	-	-	-

Примітки: p<sub>Fet</sub> – значущість відмінностей між групами за Fisher exact test (two-tailed); ВШ – відношення шансів; ±95% ВІ – ±95% вірогідний інтервал для величини ВШ

Тож поліморфізмами, що мали асоціацію з розвитком ПБКГ були «нульові» алелі *GSTM1-null* та гомозиготний стан мутантної алелі *Val* гену *GSTP1* – *GSTP1(Val/Val)*. Комбінація генотипів *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1+* в групі пацієнтів з 1-ою стадією ПБКГ не виявлена, тож можна



припустити, що алелю високого ступеню ризику розвитку глаукоми є Val у гені *GSTP1*, а не «нульова алель» гену *GSTM1*. При цьому ризик розвитку захворювання у носіїв комбінації генотипів *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1-null\*GSTT1+* був збільшеним майже у 15 разів (ВШ=14,7; 95% ВІ 1,66-130,42).

При аналізі комбінативних варіантів генотипів *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* між контрольною та 2-ю групами (табл. 6.4) встановлено асоціативний зв'язок із захворюванням комбінації генотипів *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1-null* ( $p_{Fet}=0,003$ , ВШ=5,11; 95 % ВІ=1,75-14,92).

Таблиця 6.4

**Значущість відмінностей розподілу частот генотипів  
між контрольною групою і хворими на ПВКГ 2-ї групи  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	Групи		$p_{Fet}$	ВШ	±95% ВІ
	2-а	Контроль			
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,00	0,10	0,031	0,00	0,00-N/A
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,09	0,20	0,145	0,39	0,12-1,22
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,09	0,20	0,145	0,39	0,12-1,22
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,25	0,06	0,003	5,11	1,75-14,92
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,23	0,18	0,649	1,31	0,55-3,12
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,05	0,04	1,000	1,12	0,20-6,35
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,09	0,11	1,000	0,79	0,24-2,64
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,11	0,08	0,541	1,44	0,44-4,69
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,02	0,00	0,310	max.	N/A-max.
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,07	0,01	0,088	7,10	0,72-70,26
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,00	0,00	-	-	0,00-N/A

Примітки: ті ж самі, що у таблиці 6.3

Можна припустити, що розвиток захворювання скоріше обумовлював кумулятивний ефект двох «нульових» алелей генів *GSTT1* та *GSTM1*, що призводило до значного зменшення ферментативної активності глутатіон-S-трансферази і, як наслідок, – активації окисдативного стресу.

За показником ВШ ризик розвитку ПБКГ у носіїв генотипу *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1-null* був збільшений більш ніж у 5 разів (ВШ=5,11; ВІ=1,75-14,92). Крім того, в 2-й групі не було виявлено носіїв предкового генотипу *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1+*, що свідчило про протективний ефект цього генотипу для розвитку ПБКГ.

Аналогічні дані щодо асоціації патологічного процесу з генотипом *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1-null* були виявлені (табл. 6.5) у пацієнтів 3-ї групи ( $p_{Fet}=4,0E-4$ , ВШ=6,57; 95 % ВІ=2,26-19,11).

Було відмічено, що у носіїв цього генотипу прогресія захворювання з II до III стадії супроводжувалася як збільшенням значущості за критерієм Фішера, так і – ВШ (ризик розвитку III стадії ПБКГ збільшувався майже у 7 разів; ВШ=6,57; ВІ=2,26-19,11).

Як і у пацієнтів 2-ї групи, у 3-й групі не був виявлений генотип *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1+*. Крім того, була відмічена значуща відмінність для генотипу *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1-null*, частота якого була знижена в 4 рази в порівнянні з контрольною групою ( $p_{Fet}=0,038$ , ВШ=0,21; 95 % ВІ=0,05-0,92), що свідчило про протективний ефект ще й цього генотипу.

Для пацієнтів 4-ї групи (табл. 6.6) асоціацію захворювання також було встановлено для генотипу *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1-null* ( $p_{Fet}=0,000$ ; ВШ=13,06; 95% ВІ=4,83-35,35). Отже, ризик розвитку глаукоми за критерієм ВШ у носіїв цього генотипу був збільшеним у 13 разів.

Серед пацієнтів цієї групи, як і серед пацієнтів 3-ої групи, не було виявлено носіїв протективних генотипів: *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1+* і *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1-null*. Крім того, частота комбінації генотипів *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1+* була значуще (в 5 разів) нижче, ніж у

контролі ( $p_{Fet}=0,007$ ; ВШ=0,16; 95% ВІ=0,04-0,73).

Таблиця 6.5

**Значущість відмінностей розподілу частот генотипів між контрольною групою і хворими на ПБКГ 3-ї групи та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	Групи		$p_{Fet}$	ВШ	$\pm 95\% \text{ ВІ}$
	3-а	Контроль			
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,00	0,10	0,063	0,00	0,00-N/A
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,05	0,20	0,038	0,21	0,05-0,92
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,07	0,20	0,080	0,32	0,09-1,13
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,30	0,06	4,0E-4	6,57	2,26-19,11
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,23	0,18	0,638	1,29	0,52-3,18
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,05	0,04	1,000	1,24	0,22-7,04
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,05	0,11	0,346	0,42	0,09-1,97
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,10	0,08	0,745	1,25	0,35-4,41
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,03	0,00	0,290	max.	N/A-max.
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,07	0,01	0,073	7,86	0,79-78,03
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,05	0,00	0,082	max.	N/A-max.

Примітки: ті ж самі, що у таблиці 6.3

Отже, такі дані вказували на загальну закономірність – у міру прогресування ПБКГ збільшувалася кількість носіїв генотипу ризику *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1-null*, тоді як частота протективних генотипів (*GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1+*, *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1-null* і *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1+*) зменшувалася.

Таблиця 6.6

**Значущість відмінностей розподілу частот генотипів  
між контрольною групою і хворими на ПБКГ 4-ї групи  
та ступінь їх асоціації з захворюванням**

Генотипи	Групи		p <sub>Fet</sub>	ВШ	±95% ВІ
	4-а	Контроль			
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,00	0,10	0,016	0,00	0,00-N/A
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,00	0,20	2,0E-4	0,00	0,00-N/A
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,04	0,20	0,007	0,16	0,04-0,73
<i>GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,46	0,06	0,000	13,06	4,83-35,35
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,18	0,18	1,000	0,98	0,40-2,36
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,04	0,04	1,000	0,98	0,17-5,54
<i>GSTP1(Ile/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,04	0,11	0,220	0,33	0,07-1,55
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1+</i>	0,20	0,08	0,060	2,81	1,03-7,66
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1+*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,02	0,00	0,338	max.	N/A-max.
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1+</i>	0,00	0,01	1,000	0,00	0,00-N/A
<i>GSTP1(Val/Val)*GSTM1-null*</i> <i>GSTT1-null</i>	0,02	0,00	0,338	max.	N/A-max.

Примітки: ті ж самі, що у таблиці 6.3

Таким чином, проведений аналіз поліморфізмів генотипів генів глутатіон-S-трансферази показав вірогідність зв'язку як розвитку ПБКГ (на підставі порівняння частоти генотипів у контрольній групі та у групах пацієнтів з ПБКГ), так і перебігу захворювання (оскільки частоти комбінацій генотипів, що зустрічалися у пацієнтів 1-ї групи, мали суттєві відмінності від таких у пацієнтів інших груп). Генотип, що переважно обумовлював розвиток та прогресію глаукоми у хворих 2-ї, 3-ї та 4-ї груп був ідентичним –

*GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1-null*, при цьому у міру прогресії захворювання частота цього генотипу та його асоціація з захворюванням збільшувалася. Зв'язок делеційних «нульових» генотипів гена GST (*GSTM1-null* і *GSTT1-null*) з розвитком та прогресуванням ПБКГ вже було показано у попередньому розділі (див. розділ 4).

Аналіз розподілу генотипів між контрольною та експериментальними групами показав, що провідне місце серед комбінативних варіантів генотипів для ПБКГ мало поєднання двох «нульових» алелей генів *GSTM1* та *GSTT1* (рис. 6.2). В той же час 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.

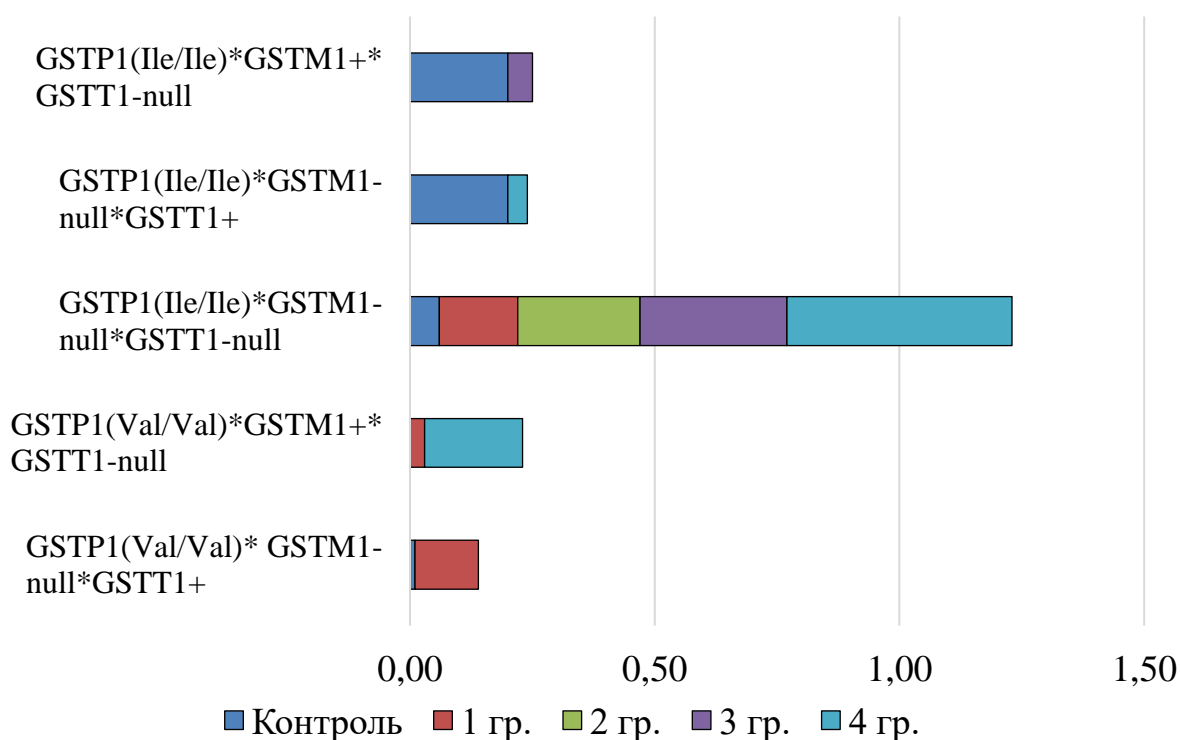


Рис. 6.2. Розподіл частот генотипів в групах порівнянь. На діаграмі представлені генотипи, для яких виявлена значущість відмінностей ( $p_{Fet} < 0,05$ ) в групах порівнянь з різними комбінаціями генотипів та асоціативний зв'язок із захворюванням ( $VШ > 0$ )

У таблиці 6.7 наведені зведені дані щодо впливу різних сполучень генотипів поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* і делеційних поліморфізмів генів *GSTM1* і *GSTT1* на кількісні показники хворих. Доведено, що розподіл сполучень всіх трьох генотипів мав достеменний вплив на тривалість захворювання, стадію, ранг та величину ВОТ (для всіх показників  $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.7

**Вплив сполучень генотипів поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* і делеційних поліморфізмів генів *GSTM1* і *GSTT1* на кількісні показники хворих на ПБКГ**

Показники	Генотипи, n		H	p
ТЗ, років	Ile/Ile* <i>GSTM1</i> +* <i>GSTT1</i> +	7	40,41	0,00E-01
	Ile/Ile* <i>GSTM1</i> +* <i>GSTT1</i> +	11		
Стадія	Ile/Ile* <i>GSTM1</i> -null* <i>GSTT1</i> +	9	41,91	0,00E-01
	Ile/Ile* <i>GSTM1</i> -null* <i>GSTT1</i> -null	52		
	Ile/Val* <i>GSTM1</i> +* <i>GSTT1</i> +	38		
	Ile/Val* <i>GSTM1</i> +* <i>GSTT1</i> -null	6		
Ранг ВОТ	Ile/Val* <i>GSTM1</i> -null* <i>GSTT1</i> +	12	44,78	0,00E-01
	Val/Val* <i>GSTM1</i> +* <i>GSTT1</i> +	20		
	Val/Val* <i>GSTM1</i> +* <i>GSTT1</i> -null	3		
ВОТ, мм рт.ст.	Val/Val* <i>GSTM1</i> -null* <i>GSTT1</i> +	11	31,97	4,0E-04
	Val/Val* <i>GSTM1</i> -null* <i>GSTT1</i> -null	3		

Примітки: H – ранговий критерій Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks); p – статистична значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі)

### Резюме до розділу 6

Виявлені вірогідні відмінності частот комбінацій генотипів генів

глутатіон-S-трансферази *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* між контрольною групою (пацієнти без ПВКГ) та всіма групами пацієнтів з ПВКГ ( $\chi^2=54,68$ ,  $p=0,00E-01$ ). Частота генетичних поліморфізмів відрізнялася за двобічним критерієм Фішера між контрольною та 1-ю ( $p(\chi^2)=0,001$ ), 2-ю ( $p(\chi^2)=0,003$ ), 3-ю та 4-ю групами ( $p(\chi^2)=0,00E-01$ ). Генотипом ризику розвитку I стадії ПВКГ виявився *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1-null\*GSTT1+*, наявність якого збільшувала ризик у 15 разів. Генотип *Ile/Ile\*GSTM1-null\*GSTT1-null* був пов'язаний із прогресією захворювання, збільшення його частоти та посилення асоціації з ПВКГ відповідало збільшенню тяжкості патологічного процесу: для носіїв цього генотипу ризик розвитку ПВКГ 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 ПВКГ (генотипи *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1+*, *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\* GSTT1-null* і *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1+*). Розподіл сполучень всіх трьох генотипів мав достеменний вплив на тривалість захворювання, стадію, ранг та величину ВОТ (для всіх показників  $p<0,05$ ).

**Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:**

1. [55] 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.
2. [53] 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.

## РОЗДІЛ 7

### ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ

Практичне застосування результатів молекулярно-генетичних досліджень, присвячених вивченню ролі генетичних факторів у патогенезі тих чи інших захворювань, як правило реалізується через побудову математичних моделей, здатних прогнозувати розвиток захворювання або його ускладнень. В основі високої точності таких прогнозів лежить довічна незмінність генотипу людини, що також визначає довгострокову актуальність отриманих результатів. З огляду на результати проведеного дослідження, які, в цілому, підтвердили наявність асоціативного зв'язку між поліморфними генотипами досліджуваних генів сімейства GST, представлялося доцільним розробити математичні моделі, які змогли б описати вплив генотипу на прогресування захворювання і / або визначити в якому віці слід очікувати ту чи іншу стадію хвороби.

У зв'язку з цим, в даному розділі була зроблена спроба вирішення наступних діагностичних завдань:

1. прогнозування віку початкових клінічних проявів ПВКГ;
2. прогнозування швидкості розвитку ПВКГ при первинному зверненні пацієнта.

В якості методу розробки прогностичних рішень був використаний регресійний аналіз. Для успішного вирішення завдань в ході побудови регресійних рівнянь важливим був адекватний вибір залежних (результуючих) змінних, які можна використати при обчисленні коефіцієнтів регресії. Якщо зробити припущення, що ПВКГ обумовлена генетично, то цікавим видавалося з'ясування впливу досліджуваних поліморфізмів генів сімейства GST на швидкісні показники виникнення та перебігу захворювання.

Для вирішення поставлених завдань в якості моделі була використана



багатофакторна регресія з пакета загальних регресійних моделей (GRM) з покроковим включенням предикторів. В аналіз були включені пацієнти всіх груп – контрольної і з наявністю ПВКГ, всього 270 осіб.

При виборі незалежних змінних (предикторів) керувалися міркуваннями практичного використання розроблених прогностичних моделей. У зв'язку з цим, було відібрано показники, головними властивостями яких були незмінні характеристики або закономірна динаміка в перебігу життя пацієнта.

Іншою важливою властивістю предикторів мало бути доступність і легкість їх отримання при первинному обстеженні хворих. Отже, до таких показників ми віднесли: стать, вік і результати генотипування досліджуваних поліморфізмів генів сімейства GST, вплив яких було доведено на перебіг захворювання.

Всі розробки велися з урахуванням вагових характеристик предикторів. Відповідність предикторів і залежних змінних до категоріальних, безперервних і індикаторних значень, які були використані при побудові регресійних рівнянь наведена в таблиці 7.1. Отримані коефіцієнти регресійного рівняння для залежних змінних ШР<sub>ПВКГ</sub> і ШП<sub>ПВКГ</sub> та статистична значущість їх відмінності від нульової гіпотези наведені в таблицях 7.2 та 7.3, відповідно.

Аналіз величин коефіцієнтів регресії  $\beta$ , показав, що найбільший відносний внесок в передбачення загальної залежної змінної, як для ШР<sub>ПВКГ</sub>, так і для ШП<sub>ПВКГ</sub> мали такі предиктори «*GSTT1*» (0,0047±0,0013 і 0,4361±0,0937, відповідно), «*GSTP1*» (0,0038±0,0009 і 0,3212±0,0632, відповідно) та «*GSTM1*» (0,0036±0,0012 і 0,2557±0,0854, відповідно). Перераховані показники демонстрували прямий зв'язок зі значеннями залежних змінних.

Дещо інша ситуація склалася з іншими двома предикторами. Як для ШР<sub>ПВКГ</sub>, так і для ШП<sub>ПВКГ</sub> відносний внесок змінної «Стать» в абсолютному вираженні перевищував такий для змінної «Вік» (0,0007±0,0001 проти 0,0001±0,0003 і 0,0629±0,0199 проти 0,0014±0,0010, відповідно). У той же час

характер зв'язку предикторів з залежними змінними був протилежним.

Таблиця 7.1

**Відповідність показників регресійних рівнянь категоріальним,  
безперервним і індикаторним значенням**

Показники	Категоріальне значення	Індикаторні значення	Назва змінних регресії	Застосовується для розрахунків
Стать	Ч	101	С	індикаторне значення
	Ж	102		
Вік	-	-	В	безперервне значення
<i>GSTP1</i>	Pe/Pe	101	P1	індикаторне значення
	Pe/Val	102		
	Val/Val	103		
<i>GSTM1</i>	+	101	M1	індикаторне значення
	- (null)	102		
<i>GSTT1</i>	+	101	T1	індикаторне значення
	- (null)	102		
ШР <sub>ПВКГ</sub>			ШР <sub>ПВКГ</sub>	безперервне значення
ШП <sub>ПВКГ</sub>			ШП <sub>ПВКГ</sub>	безперервне значення

Крім того, аналіз статистичної значущості відмінностей  $\beta$ -коефіцієнтів предикторів від нульового варіанту показав, що при розрахунку регресійного рівняння для ШР<sub>ПВКГ</sub> змінна «Вік» може не використовуватися, з огляду на низьку значущості останньої ( $t=-1,559$ ;  $p=0,060$ ).

Демонстраційна презентація статистичної значущості  $\beta$ -коефіцієнтів регресійних рівнянь для залежних змінних ШР<sub>ПВКГ</sub> і ШП<sub>ПВКГ</sub> представлена на діаграмах Парето на рисунках 7.2 і 7.3, відповідно. Предиктори розташовані у

напрямку зниження значень критерію Стьюдента (t).

Таблиця 7.2

**Коефіцієнти регресійного рівняння та їх статистична значущість  
для залежної змінної ШР<sub>пвкг</sub>**

Показники	$\beta \pm SE$	t	p
Стать	0,0007 $\pm$ 0,0001	2,4130	1,650E-02
Вік	-0,0001 $\pm$ 0,0003	-1,5590	0,0601
<i>GSTP1</i>	0,0038 $\pm$ 0,0009	4,4032	1,549E-05
<i>GSTM1</i>	0,0036 $\pm$ 0,0012	3,0759	2,318E-03
<i>GSTT1</i>	0,0047 $\pm$ 0,0013	3,6330	3,363E-04
Вільний показник	-1,2813 $\pm$ 0,2514	-5,1249	5,743E-07

Примітки:  $\beta \pm SE$  –  $\beta$ -коефіцієнт і його стандартна помилка; t – критерій Стьюдента; p – статистична значущість відмінностей у порівнянні з нульовою гіпотезою (приймається при  $p < 0,05$ )

Таблиця 7.3

**Коефіцієнти регресійного рівняння та їх статистична значущість  
для залежної змінної ШП<sub>пвкг</sub>**

Показники	$\beta \pm SE$	t	p
Стать	-0,0629 $\pm$ 0,0199	-2,6721	8,050E-03
Вік	0,0014 $\pm$ 0,0010	2,32134	2,110E-02
<i>GSTP1</i>	0,3212 $\pm$ 0,0632	5,09458	7,038E-07
<i>GSTM1</i>	0,2557 $\pm$ 0,0854	2,99565	3,023E-03
<i>GSTT1</i>	0,4361 $\pm$ 0,0937	4,65381	5,370E-06
Вільний показник	-95,5044 $\pm$ 18,5515	-5,1686	4,938E-07

Примітки:  $\beta \pm SE$  –  $\beta$ -коефіцієнт і його стандартна помилка; t – критерій Стьюдента; p – статистична значущість відмінностей у порівнянні з нульовою гіпотезою (приймається при  $p < 0,05$ )

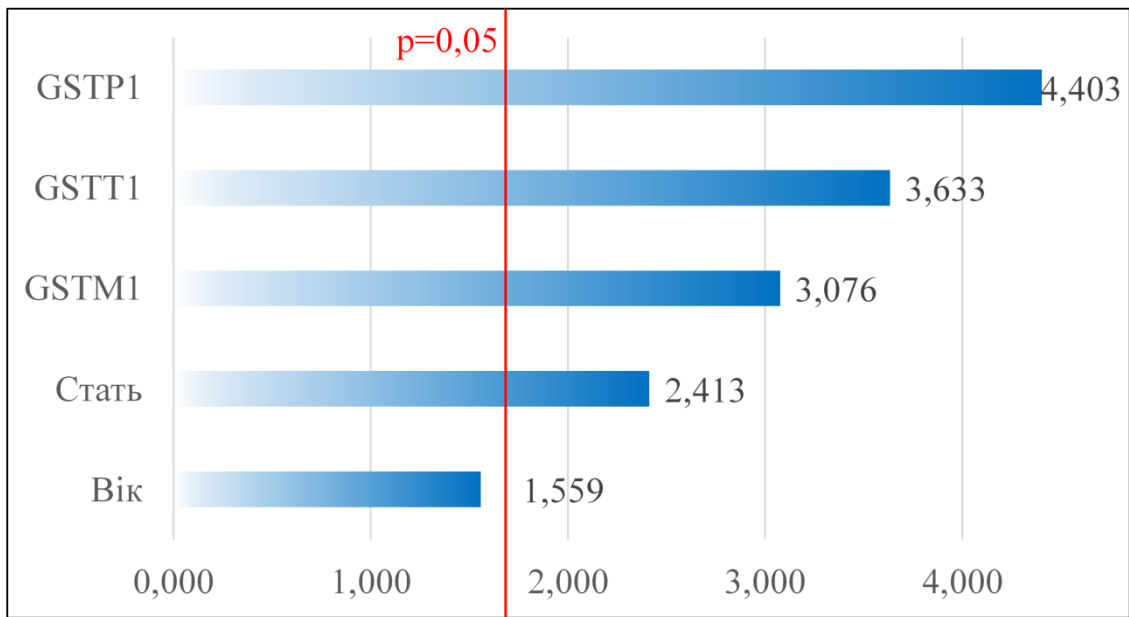


Рис. 7.2. Діаграма Парето для  $\beta$ -коефіцієнтів регресійного рівняння для залежної змінної ШР<sub>ПВКГ</sub>. По горизонтальній осі – значення t-коефіцієнту Стьюдента, значущість на рівні  $p=0,05$  зображена червоною лінією

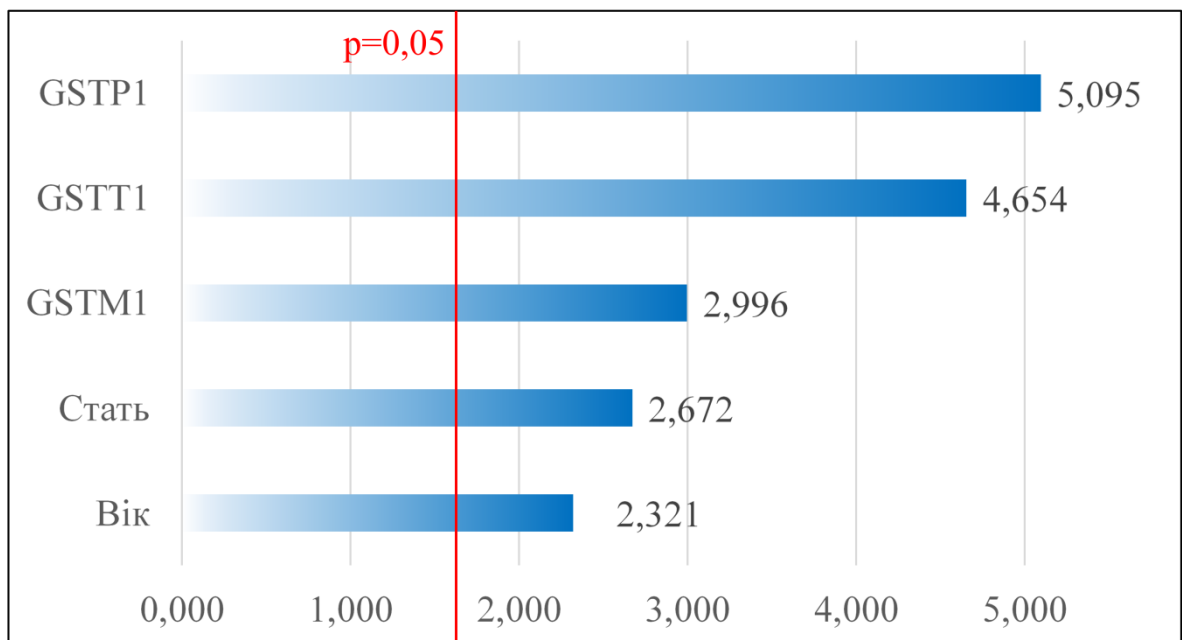


Рис. 7.2. Діаграма Парето для  $\beta$ -коефіцієнтів регресійного рівняння для залежної змінної ШР<sub>ПВКГ</sub>. По горизонтальній осі – значення t-коефіцієнту Стьюдента, значущість на рівні  $p=0,05$  зображена червоною лінією

Таким чином формула для розрахунку ШП<sub>ПВКГ</sub> може бути представлена в такій редакції:

$$\text{ШП}_{\text{ПВКГ}} = -1,28134 + 0,00067 * C + 0,00382 * P1 + 0,00356 * M1 + 0,00472 * T1 \quad (7.3),$$

де: C – індикаторне значення статі пацієнта; P1 – індикаторне значення генотипу *GSTP1*; M1 – індикаторне значення генотипу *GSTM1*; T1 – індикаторне значення генотипу *GSTT1*.

Дослідження основних характеристик множинної регресії в цілому показало високий ступінь впливу незалежних змінних на розрахунковий показник: коефіцієнт множинної кореляції  $R=0,801$ ; коефіцієнт детермінації, що характеризував відповідність моделі фактичним даним –  $R^2=0,622$  при  $F=77,338$  і  $p<0,0001$ .

Регресійне рівняння для розрахунку ШП<sub>ПВКГ</sub> може бути представлено таким чином:

$$\text{ШП}_{\text{ПВКГ}} = -95,5044 - 0,0629 * C + 0,014B + 0,3212 * P1 + 0,2557 * M1 + 0,4361 * T1 \quad (7.4),$$

де: C – індикаторне значення статі пацієнта; B – безперервне значення віку; P1 – індикаторне значення генотипу *GSTP1*; M1 – індикаторне значення генотипу *GSTM1*; T1 – індикаторне значення генотипу *GSTT1*.

Загальна характеристика даного регресійного рівняння:  $R=0,857$ ;  $R^2=0,734$  при  $F=73,450$  і  $p<0,0001$ , що вказувало на досягнення прийнятних результатів в побудові моделі прогнозування ШП<sub>ПВКГ</sub>.

На додаток до цього був проведений аналіз відмінностей між фактичними і розрахунковими значеннями для залежних змінних ШП<sub>ПВКГ</sub> і ШП<sub>ПВКГ</sub>, який наведений у таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

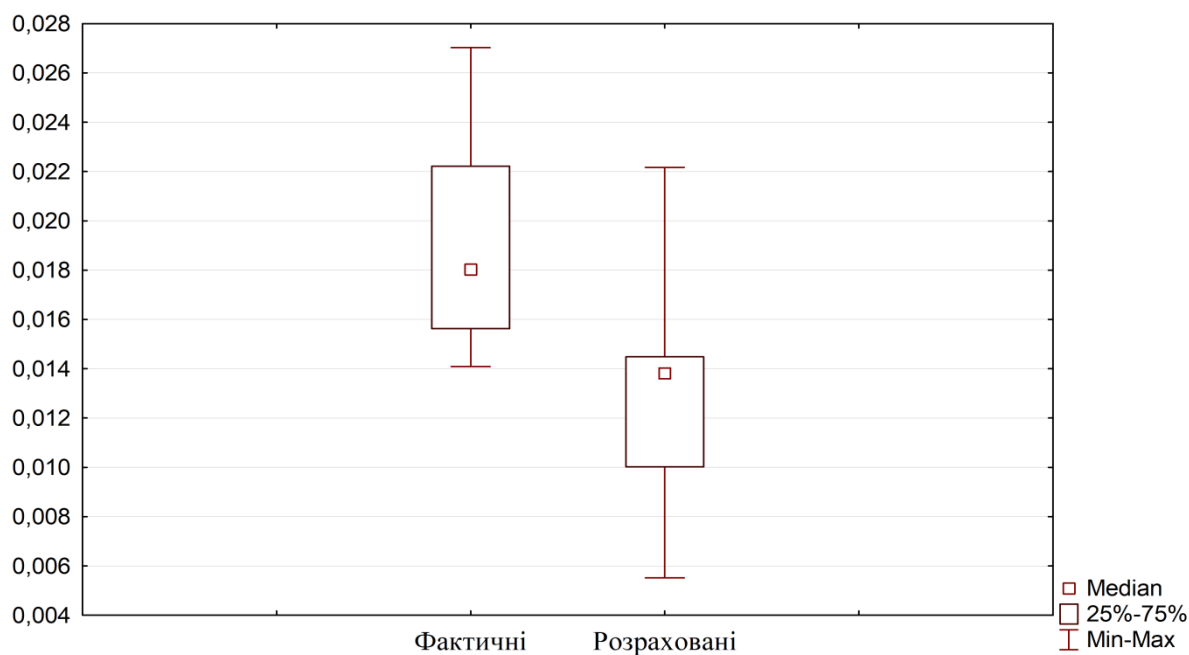
## Різниці між фактичними і розрахунковими значеннями

ШР<sub>ПВКГ</sub> і ШП<sub>ПВКГ</sub>

Показники	Me (Q1;Q3)	T	p(T)	ρ	p(ρ)
Фактичне значення ШР <sub>ПВКГ</sub>	0,019 (0,016; 0,022)	347,0	2,16E-27	0,651	0,033
Прогнозоване значення ШР <sub>ПВКГ</sub>	0,014 (0,010; 0,014)				
Фактичне значення ШП <sub>ПВКГ</sub>	1,000 (1,000;1,500)	990,0	1,85E-18	0,720	0,021
Прогнозоване значення ШП <sub>ПВКГ</sub>	0,866 (0,593; 0,642)				

Примітки: Me (Q1; Q3) – медіана, 1-й і 3-й квартилі; T – критерій T для парного тесту Вілкоксона (Wilcoxon Matched Paires Test); ρ – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена; p(T) і p(ρ) статистична значущість відмінностей для відповідних тестів, прийнята при p<0,05

Графічне відображення відмінностей між фактичними і розрахованими значеннями ШР<sub>ПВКГ</sub> і ШП<sub>ПВКГ</sub> наведено на рисунку 7.3 та 7.4, відповідно.

Рис. 7.3. Фактичні та розраховані показники ШР<sub>ПВКГ</sub>

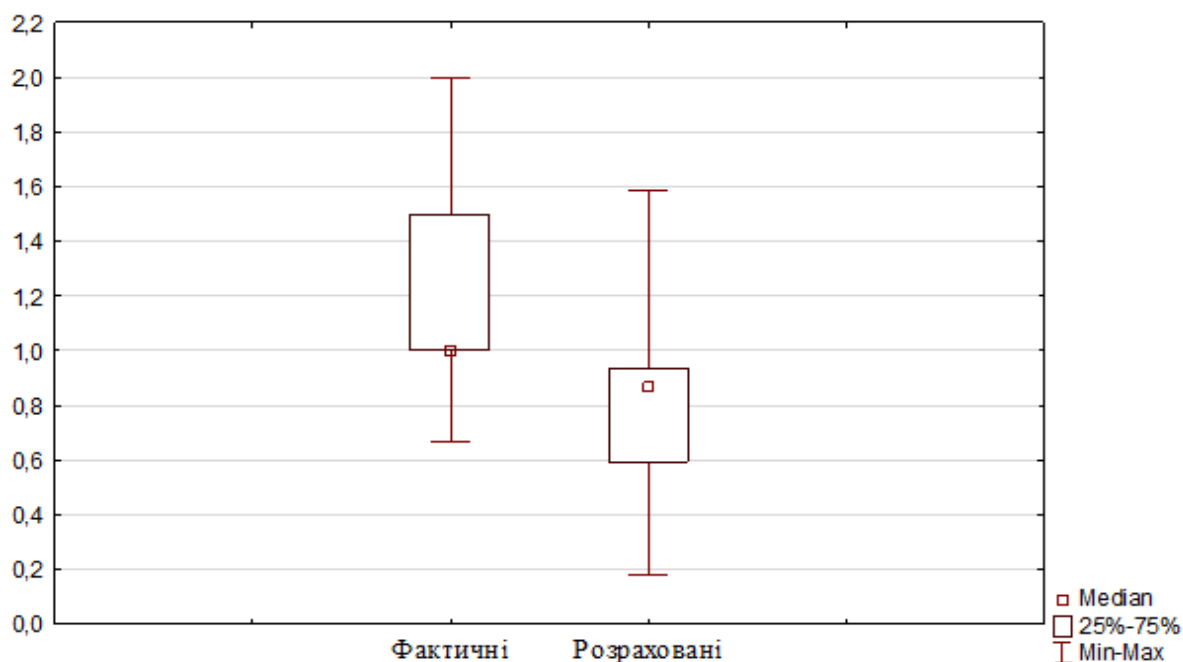


Рис. 7.4. Фактичні та розраховані показники ШП<sub>ПВКГ</sub>

Таким чином, були вирішені поставлені задачі, а саме – здійснено прогнозування віку початку клінічних проявів ПВКГ та швидкості її розвитку ПВКГ, яку можна було розрахувати вже при первинному зверненні пацієнта.

В практичному використанні значний інтерес, на наш погляд, мали відповіді на наступні два питання:

1. в якому віці пацієнта (з урахуванням генотипу і статі) слід очікувати розвиток клінічних проявів ПВКГ (або в професійному визначенні – I стадії захворювання) та

2. при зверненні пацієнта з наявною ПВКГ як швидко буде прогресувати захворювання (тобто через скільки років розв'ється певна стадія ПВКГ, або, навпаки, – яка стадія ПВКГ буде через певний період часу)?

Беручи до уваги формули результуючих змінних, використаних для побудови регресійних рівнянь (7.1 і 7.2) можна розрахувати перераховані вище показники.

Формула розрахунку (прогнозу) віку при якому може розвинути I стадія ПВКГ:

$$V_{\text{ПВКГ}} = 1 / \text{ШР}_{\text{ПВКГ}} \quad (7.5),$$

де:  $V_{\text{ПВКГ}}$  – прогнозований вік при якому може розгорнутися І стадія ПВКГ;  
 $\text{ШР}_{\text{ПВКГ}}$  – швидкість розвитку ПВКГ, отримана за рівнянням регресії 7.3.

Формула для розрахунку (прогнозу) стадії захворювання через заданий період часу від моменту первинного огляду хворого з ПВКГ:

$$x\text{СТ}_{\text{ПВКГ}} = \text{СТ1}_{\text{ПВКГ}} + \text{ШП}_{\text{ПВКГ}} * \text{ЗП} \quad (7.6),$$

де:  $x\text{СТ}_{\text{ПВКГ}}$  – стадія ПВКГ, яка прогнозується;  $\text{СТ1}_{\text{ПВКГ}}$  – стадія, яку було діагностовано при первинному огляді;  $\text{ШП}_{\text{ПВКГ}}$  – швидкість прогресування ПВКГ, яку було розраховано за рівнянням регресії 7.4;  $\text{ЗП}$  – заданий період (років).

Формула для розрахунку (прогнозу) періоду часу, необхідного для розвитку певної стадії захворювання:

$$x\text{П} = (\text{ЗСТ}_{\text{ПВКГ}} - \text{СТ1}_{\text{ПВКГ}}) / \text{ШП}_{\text{ПВКГ}} \quad (7.7),$$

де:  $x\text{П}$  – період (років), який прогнозується;  $\text{ЗСТ}_{\text{ПВКГ}}$  – задана для прогнозу стадія ПВКГ;  $\text{СТ1}_{\text{ПВКГ}}$  – стадія, яка була діагностована при первинному огляді;  $\text{ШП}_{\text{ПВКГ}}$  – швидкість прогресування ПВКГ, яка була розрахована за рівнянням регресії 7.4.

Результати розрахунків значення віку можливого розвитку початкової стадії ПВКГ ( $V_{\text{ПВКГ}}$ ) в залежності від генотипів поліморфізмів генів сімейства GST, а також – статі пацієнтів наведені в таблиці 7.5.



Таблиця 7.5

**Результати розрахунків швидкості розвитку ПБКГ ( $\text{ШР}_{\text{ПБКГ}}$ ) та віку, при якому може розвинути І стадія захворювання ( $\text{В}_{\text{ПБКГ}}$ ) в залежності від предикторів регресійного рівняння 7.3**

Генотипи			Стать	$\text{ШР}_{\text{ПБКГ}}$	$\text{В}_{\text{ПБКГ}}$
<i>GSTP1</i>	<i>GSTM1</i>	<i>GSTT1</i>			
Ile/Ile	+	+	ч	0,0087	115*
			ж	0,0094	106*
Ile/Ile	- (null)	+	ч	0,0123	81
			ж	0,0130	77
Ile/Ile	+	- (null)	ч	0,0134	74
			ж	0,0141	71
Ile/Ile	- (null)	- (null)	ч	0,0170	59
			ж	0,0177	57
Ile/Val	+	+	ч	0,0125	80
			ж	0,0132	76
Ile/Val	- (null)	+	ч	0,0161	62
			ж	0,0168	60
Ile/Val	+	- (null)	ч	0,0173	58
			ж	0,0180	56
Ile/Val	- (null)	- (null)	ч	0,0208	48
			ж	0,0215	47
Val/Val	+	+	ч	0,0164	61
			ж	0,0170	59
Val/Val	- (null)	+	ч	0,0200	50
			ж	0,0206	49
Val/Val	+	- (null)	ч	0,0211	47
			ж	0,0218	46
Val/Val	- (null)	- (null)	ч	0,0246	41
			ж	0,0253	39

Примітка: \* – теоретично розраховані значення, які вказували на вкрай малу ймовірність розвитку ПБКГ

Величини  $ШР_{ПВКГ}$  (5-й стовпець) розраховували за рівнянням регресії (7.3), а  $В_{ПВКГ}$  (6-й стовпець) – за рівнянням (7.5). Значення  $В_{ПВКГ}$  округляли за традиційними правилами математики до цілих величин.

Наявність предкового генотипу *GSTP1* Ile/Ile у сполученні з не мутантними (не «нульовими») генотипами *GSTM1+* і *GSTT1+* давало при розрахунку дуже великі значення віку виявлення ПВКГ і для чоловіків, і для жінок, відповідно, 115 і 106 років, тобто вказувало фактично на дуже низку ймовірність розвитку ПВКГ у носіїв таких генетичних сполучень протягом життя.

По мірі збільшення кількості генетичних мутацій у сполученому генотипі розрахунковий вік розвитку ПВКГ в цілому зменшувався. Мінімальним він був для носіїв мутантного генотипу *GSTP1* Val/Val у сполученні з мутантними («нульовими») генотипами *GSTM1-null* і *GSTT1-null* (для чоловіків – 41 рік і для жінок – 39 років).

На представленій нижче діаграмі (рис. 7.5) дані по генотипах були розсортовані за віком, при якому може розвинути І стадія захворювання ( $В_{ПВКГ}$ ).

Результати розрахунків швидкості прогресування ПВКГ ( $ШП_{ПВКГ}$ ) в залежності від поліморфних генотипів досліджуваних генів сімейства GST представлені в таблиці 7.6.

Як і у випадку розрахунку віку виникнення ПВКГ, наявність предкового генотипу *GSTP1* Ile/Ile у сполученні з не мутантними (не «нульовими») генотипами *GSTM1+* і *GSTT1+* давало при розрахунку мінімальні значення  $ШП_{ПВКГ}$ , як для чоловіків, так і для жінок, відповідно, 0,537 і 0,474 років. У міру збільшення кількості генетичних мутацій у сполученому генотипі розрахункова швидкість розвитку збільшувалася з максимальними значеннями для носіїв мутантного генотипу *GSTP1* Val/Val у сполученні з мутантними («нульовими») генотипами *GSTM1-null* і *GSTT1-null* (для чоловіків – 1,871 стадій/рік і для жінок – 1,808 стадій/рік).

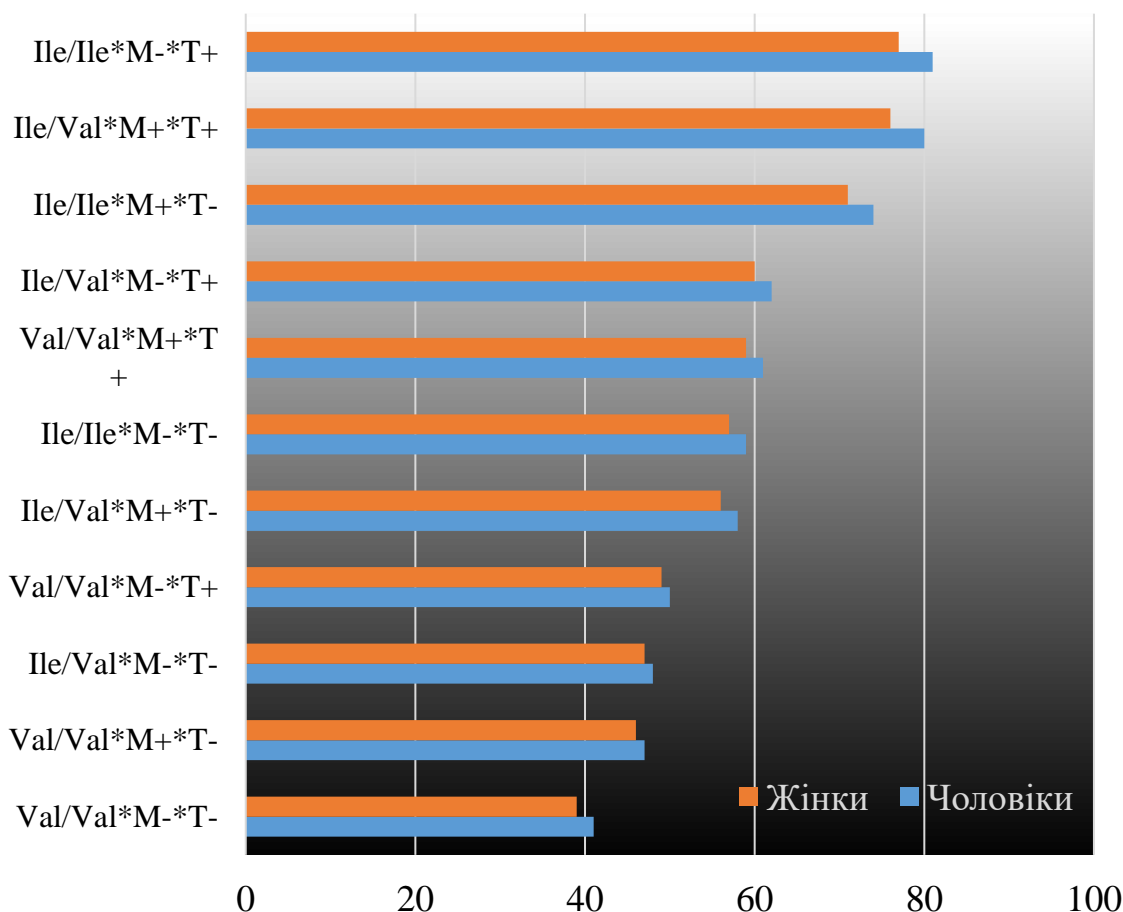


Рис. 7.5. Відповідність величини віку, при якому може розвинути І стадія захворювання ( $V_{\text{ПВКГ}}$ , по горизонтальній осі, років) поліморфним генотипам генів сімейства GST (по вертикальній осі); М – генотип *GSTM1* (+ або -), Т – генотип *GSTT1* (+ або -)

На рис. 7.6 представлена діаграма відповідності генотипів і розрахованих величин швидкості прогресування ПВКГ хворих для віку 58 років в залежності від статі. Дані були розсортовані по зростанню значень  $\text{ШП}_{\text{ПВКГ}}$ .

Практичне застосування величини швидкості прогресування ПВКГ пов'язано з використанням похідних від неї величин, а саме: розрахункової стадії ПВКГ, яка розвинеться в заданий період часу ( $x_{\text{Ст}_{\text{ПВКГ}}}$ ) і розрахункової тривалості періоду часу, при якому розвинеться певна стадія ПВКГ ( $x_{\text{T}}$ ) – формули 7.6 і 7.7, відповідно. Величину  $\text{ШП}_{\text{ПВКГ}}$  розраховували з використанням рівняння регресії 7.4.

Таблиця 7.6

**Результати розрахунків швидкості розвитку ПБКГ (ШР<sub>ПБКГ</sub>), які були виявлені при первинному огляді пацієнтів в залежності від предикторів регресійного рівняння 7.4**

Генотипи			Вік, років*	Стать	ШР <sub>ПБКГ</sub>
<i>GSTP1</i>	<i>GSTM1</i>	<i>GSTT1</i>			
Ile/Ile	+	+	58	ч	0,537
				ж	0,474
Ile/Ile	- (null)	+	58	ч	0,793
				ж	0,730
Ile/Ile	+	- (null)	58	ч	0,973
				ж	0,910
Ile/Ile	- (null)	- (null)	58	ч	1,229
				ж	1,166
Ile/Val	+	+	58	ч	0,858
				ж	0,795
Ile/Val	- (null)	+	58	ч	1,114
				ж	1,051
Ile/Val	+	- (null)	58	ч	1,294
				ж	1,231
Ile/Val	- (null)	- (null)	58	ч	1,550
				ж	1,487
Val/Val	+	+	58	ч	1,179
				ж	1,116
Val/Val	- (null)	+	58	ч	1,435
				ж	1,372
Val/Val	+	- (null)	58	ч	1,615
				ж	1,552
Val/Val	- (null)	- (null)	58	ч	1,871
				ж	1,808

Примітка. \* – вказана медіана віку (Me) всіх пацієнтів з ПБКГ, включених до даного дослідження (58 (49; 66))

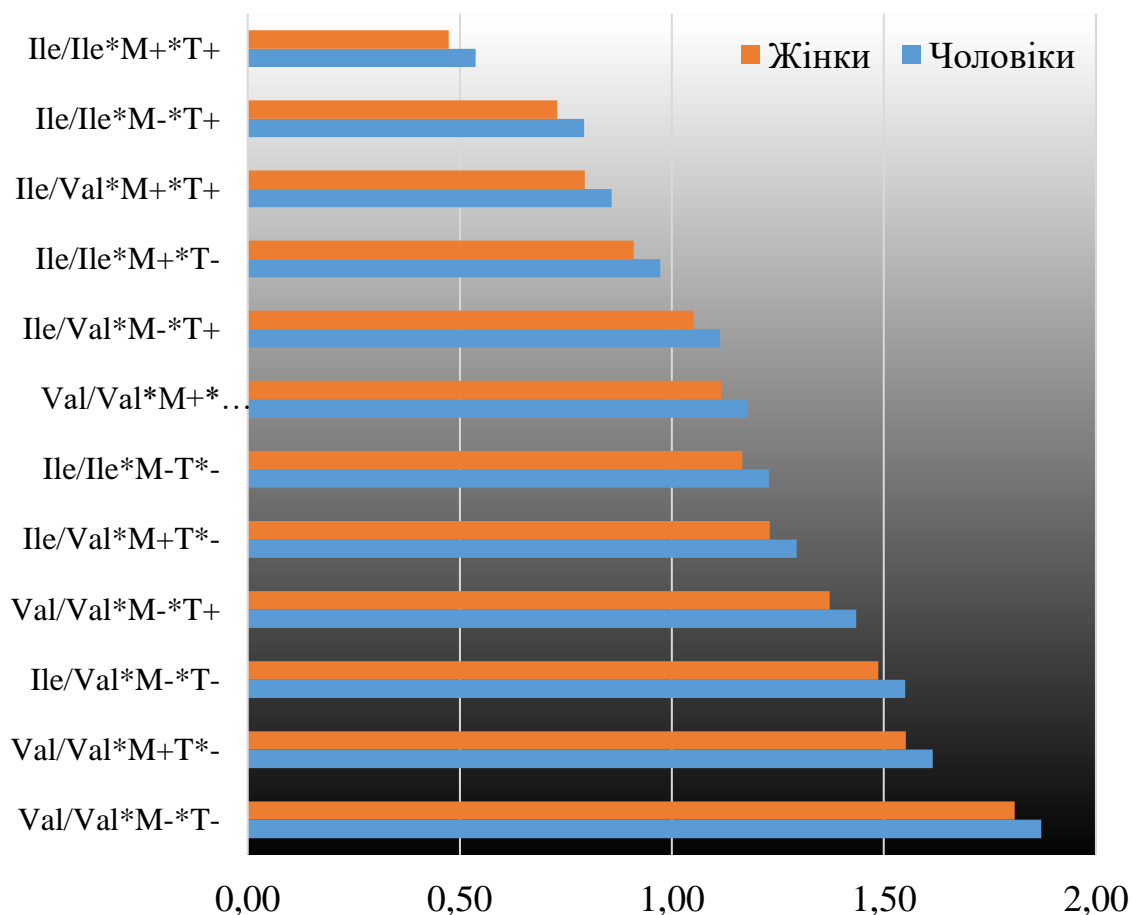


Рис. 7.6. Відповідність величини швидкості прогресування ПБКГ хворих для віку 58 років (по горизонтальній осі, стадій ПБКГ/рік) поліморфним генотипам генів сімейства GST (по вертикальній осі); М – генотип *GSTM1* (+ або -), Т – генотип *GSTT1* (+ або -)

Результати, що демонстрували ці обчислення наведені в таблиці 7.7. Слід приймати обмеження інтервальних значень для величин стадійності ПБКГ – від 1 до 4 і періодів часу – від 0 до 4 років. Крім того задана стадія ПБКГ повинна бути не менше ніж та стадія, яка була діагностована при первинному огляді. Отримані значення округляли до цілих, керуючись традиційними правилами математики.

Для практичного використання моделі прогнозування швидкості розвитку і швидкості прогресування ПБКГ у середовищі табличного процесора Excel (Microsoft Corp., USA) реалізована система, яка працювала на підставі рівнянь 7.3-7.7. На рисунках 7.7 і 7.8 наведений її інтерфейс.

Таблиця 7.7

**Результати визначення розрахункової стадії ПВКГ за заданий період часу і розрахункової тривалості періоду часу, при якому розів'ється певна стадія у залежності від швидкості прогресування ПВКГ**

Генотип <i>GSTP1*MI*T1</i>	Вік, років	Стать	ШП ПВКГ	Ст1 ПВКГ	ЗП	хСт ПВКГ	зСт (ПВКГ)	хП
Ile/Val*M+*T-	56	ч	1,2914	1	2	1	1	2
Ile/Val*M+*T-	56	ч	1,2914	1	2	1	2	4
Ile/Val*M-*T-	62	ж	1,4926	2	3	1	3	1
Ile/Val*M-*T-	62	ж	1,4926	2	4	4	4	1
Val/Val*M+*T+	50	ч	1,168	1	1	2	2	1
Val/Val*M+*T+	50	ч	1,168	1	2	3	3	2
Val/Val*M+*T+	50	ч	1,168	1	3	4	4	3

Примітки: ШП<sub>ПВКГ</sub> – швидкість прогресування ПВКГ, отримана за рівнянням регресії 7.4; Ст1<sub>ПВКГ</sub> – стадія, діагностована при первинному огляді; ЗП – заданий період (рік); хСт<sub>ПВКГ</sub> – прогнозована стадія ПВКГ; зСт<sub>ПВКГ</sub> – задана стадія ПВКГ; хП – прогнозований період (років)

Калькулятор\_v1.0.xlsx - Excel

Главная Вставка Разметка страницы Формулы Данные Рецензирование Вид АСРОВАТ

Заповнюється до розвитку первинних проявів ПВКГ

Введіть:	Стать (Ч; Ж)	Генотипы GST		
		P1 (Ile/Ile; Ile/Val; Val/Val)	M1 (+; -)	T1 (+/-)
	ж	Ile/Ile	-	-
Індикатор:	102	101	102	102

ШП<sub>(ПВКГ)</sub> 0,01768

**1-я стадія ПВКГ можлива у віці: 57 років**

Рис. 7.7. Інтерфейс обчислювальної системи для розрахунків швидкості розвитку ПВКГ в залежності від статі і генотипу генів сімейства GST (файл Калькулятор\_v1.0.xlsx)

Калькулятор\_v1.0.xlsx - Excel

Файл Главная Вставка Разметка страницы Формулы Данные Рецензирование Вид ACROBAT Помощь

L24

Заповнюється після первинного огляду						
Введіть:	Стать (Ч; Ж)	Вік (роки)	Генотипы GST			Стадія ПВКГ
			P1 (Ile/Ile; Ile/Val; Val/Val)	M1 (+; -)	T1 (+/-)	
	ч	50	Val/Val	+	+	1
Індикатор:	101	50	103	101	101	1
ШП <sub>(пвкг)</sub> 1,1681						
Розрахувати кількість років необхідних для розвитку стадії:				3	Років: 2	
Розрахувати стадію, яку слід очікувати через кількість років:				3	Стадія: 4	

Рис. 7.8. Інтерфейс обчислювальної системи для розрахунків швидкості прогресування ПВКГ в залежності від статі, віку і генотипу генів сімейства GST, а також розрахунків стадії ПВКГ по заданому періоду часу і періоду часу, необхідному для розвитку заданої стадії хвороби з урахуванням даних первинного огляду пацієнту (файл Калькулятор\_v1.0.xlsx)

Слід акцентувати увагу на тому, що прогнозування віку можливого розвитку ПВКГ на підставі обчислення швидкості розвитку захворювання слід здійснювати на етапі, коли у пацієнта відсутні початкові ознаки захворювання: під час проведення профілактичних оглядів; при виявленні фактів, що свідчили б про спадкову схильність до ПВКГ та ін.

Для таких розрахунків необхідні дані про статеву належність досліджуваного і результати генотипування генів сімейства GST.

У тому випадку якщо у пацієнта при первинному огляді вже виявлялася та чи інша стадія ПВКГ, доцільно було б мати інформацію (прогноз) про прогресування захворювання. Розрахунок швидкості прогресування ПВКГ також здійснювався комп'ютерною програмою на основі тих самих ознак: віку, статі та генотипу генів сімейства GST.

Отже, для практичної інтерпретації швидкості прогресування

захворювання шляхом розрахунку стадії ПБКГ по заданому періоду часу і розрахункової тривалості періоду часу, при якому розвинеться задана стадія захворювання необхідно мати інформацію про стадію захворювання, виявленої при первинному огляді пацієнта.

Приклади практичного використання розробленої моделі прогнозування.

Пацієнт К., стать чоловіча, 46 років. Скарг не пред'являв. Звернувся з приводу планового профогляду. Спадковість обтяжена (ПБКГ діагностовано у батька). ВОТ – 12 мм рт.ст. Результати генотипування: *GSTP1* Pe/Val; *GSTM1*+; *GSTT1*+. Швидкість можливого розвитку ПБКГ – 0,0132 стадій/рік. I стадія захворювання можлива у віці 76 років. Пацієнту дано рекомендації щодо подальшого спостереження (визначення ВОТ не рідше одного разу на рік).

Пацієнтка У., стать жіноча, 55 років. Скарг не пред'являла. Звернулася з приводу планового профогляду. Спадковість обтяжена (ПБКГ діагностовано у сестри). ВОТ – 18 мм рт.ст. Результати генотипування: *GSTP1* Pe/Pe; *GSTM1*-null; *GSTT1*-null. Швидкість можливого розвитку ПБКГ – 0,0177 стадій/рік. I стадія захворювання можлива у віці 57 років. Дано рекомендації щодо подальшого спостереження (визначення ВОТ не рідше одного разу на квартал, уникнення ультрафіолетового опромінювання, шкідливих звичок, переїдання, використання очних профілактичних крапель).

Пацієнтка А., стать жіноча, 69 років. При зверненні до лікаря діагностовано I стадія ПБКГ. Результати генотипування: *GSTP1* Pe/Val; *GSTM1*+; *GSTT1*-null. Швидкість прогресування ПБКГ – 1,2467 стадій/рік. З урахуванням вже наявної I стадії захворювання, II стадію слід очікувати через один рік, III – через два роки і IV – на закінчення другого і початок третього року хвороби. Відповідно, через один рік захворювання імовірна II стадія; через два роки – III; через три роки – IV стадії ПБКГ. Дано рекомендації щодо подальшого лікування в спеціалізованому офтальмологічному стаціонарі.



## Резюме до розділу 7

В даному розділі з використанням регресійного аналізу був розроблений алгоритм (комп'ютерна програма) прогнозування віку початкових клінічних проявів ПБКГ та швидкості розвитку ПБКГ при первинному зверненні пацієнта. Найбільший відносний внесок в прогнозування і ШР<sub>ПБКГ</sub>, і ШП<sub>ПБКГ</sub> вносили такі предиктори: «*GSTT1*» ( $0,0047 \pm 0,0013$  і  $0,4361 \pm 0,0937$ , відповідно), «*GSTP1*» ( $0,0038 \pm 0,0009$  і  $0,3212 \pm 0,0632$ , відповідно) та «*GSTM1*» ( $0,0036 \pm 0,0012$  і  $0,2557 \pm 0,0854$ , відповідно). Регресійне рівняння прогнозування розвитку ПБКГ мало високий ступінь впливу незалежних змінних на розрахунковий показник: коефіцієнт множинної кореляції  $R=0,801$ ; коефіцієнт детермінації  $R^2=0,622$  при  $F=77,338$  і  $p<0,0001$ . Для рівняння прогнозування швидкості прогресування ПБКГ  $R=0,857$ ;  $R^2=0,734$  при  $F=73,450$  і  $p<0,0001$ . 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 (тобто через скільки років розів'ється певна стадія ПБКГ, або, навпаки, – яка стадія ПБКГ буде через певний період часу). Запропонований прогноз віку розвитку зведений у таблицю для всіх можливих варіантів: у міру збільшення кількості генетичних мутацій у сполученому генотипі розрахунковий вік розвитку ПБКГ зменшувався (мінімальний – для носіїв мутантного генотипу *GSTP1 Val/Val* у сполученні з мутантними («нульовими») генотипами *GSTM1-null* і *GSTT1-null* (для чоловіків – 41 рік і для жінок – 39 років). Аналогічно за наявності ПБКГ прогресування йде швидше у міру збільшення кількості генетичних мутацій у сполученому генотипі: для носіїв мутантного генотипу *GSTP1 Val/Val* у сполученні з мутантними («нульовими») генотипами *GSTM1-null* і *GSTT1-null* значення були максимальними (для чоловіків – 1,871 стадій/рік і для жінок – 1,808 стадій/рік). Для розрахунку стадії ПБКГ, яка розвинеться в заданий період часу і розрахункової тривалості періоду часу, при якому розвинеться певна стадія ПБКГ запропонована оригінальна програма. Для таких розрахунків

необхідні дані про стадію ПВКГ при первинному обстеженні, стать і результати генотипування генів сімейства GST. Обґрунтована необхідність визначення швидкості розвитку та можливого прогресування ПВКГ на етапі, коли у пацієнта відсутні початкові ознаки захворювання, тобто – при проведенні профілактичних оглядів; при виявленні фактів, що свідчили б про спадкову схильність до ПВКГ та ін.

**Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:**

1. [52] Риков С.О., Бурдей А.В., Зябліцев 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.

2. [54] 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.

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На початку даного дослідження було встановлено, що на даний момент не існує однієї думки про значення «нульових» генотипів генів *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* як факторів ризику ПБКГ; результати досліджень та мета-аналізів часто суперечать один одному та надзвичайно чутливі до расової приналежності досліджуваної вибірки. Отже, існує нагальна потреба у визначенні такого ризику для кожної популяції окремо. В Україні досі не було проведено дослідження щодо визначення діагностичної та прогностичної ролі делеційного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (GST) у розвитку та прогресуванні ПБКГ, що і визначило актуальність та необхідність проведення даного дослідження.

Основну групу спостереження (випадки) склали 172 пацієнти, які мали діагноз ПБКГ. Контрольну групу склали 98 пацієнтів, які такого діагнозу не мали (всього 270 пацієнтів). До 1-ї групи увійшло 38 (22,1%), до 2-ї – 44 (25,6%), до 3-ї – 40 (23,3%) і до 4-ї – 50 (29,0%) пацієнтів. У цих пацієнтів відповідно стадії ПБКГ достеменно зростали тривалість захворювання (від 0 до 4 років), величина та ранг ВОТ (для всіх показників  $p=0,00E-01$ ).

Для узагальнення даних по швидкості розвитку патологічного процесу пацієнти були ранжирувані по двом показникам: швидкості розвитку патологічного процесу за стадіями (стадія/рік життя) – ШР<sub>ПБКГ</sub> та швидкістю прогресування за стадіями (стадія/рік хвороби) – ШП<sub>ПБКГ</sub>.

ШР<sub>ПБКГ</sub> був прямо пропорційним стадії процесу, яка була встановлена на першому обстеженні та зворотно пропорційним віку хворих (без урахування років тривалості захворювання). На відміну від ШР<sub>ПБКГ</sub>, інший показник – ШП<sub>ПБКГ</sub>, характеризував швидкість прогресування захворювання по відношенню стадії, визначеної при першому обстеженні до тривалості захворювання. ШР<sub>ПБКГ</sub> був прямо пропорційним стадії процесу, яка була

встановлена на першому обстеженні та зворотно пропорційним тривалості захворювання. Між ШП<sub>ПВКГ</sub> та ШР<sub>ПВКГ</sub> був виявлений позитивний кореляційний зв'язок ( $\rho=0,791$ ;  $p<0,05$ ). За результатами дискримінантного аналізу впливу ШР<sub>ПВКГ</sub> та ШП<sub>ПВКГ</sub> на розподіл стадій у хворих з ПВКГ виявлена наявність такого впливу тільки для ШП<sub>ПВКГ</sub> ( $F=21,1$ ;  $p=2,16E-11$ ).

Результати генотипування та розподілу генотипів були такими. Найбільш частим у контрольній групі був предковий генотип Пе/Пе (0,57), гетерозигота зустрічалася з частотою 0,34, а мутантна гомозигота Val/Val – 0,09. Дані, що отримано у наших дослідженнях були порівнянні з даними, опублікованими у програмі 1000 Genomes Project Phase 3 (<http://www.internationalgenome.org/>).

При стратифікації по групам було також з'ясовано, що частота генотипу Val/Val була найбільшою у 3-й та 4-й групах (0,25 та 0,24, відповідно). Статистичну значущість мали розбіжності між контрольною групою та всіма пацієнтами з ПВКГ за частотою гомозигот: генотип Пе/Пе зустрічався у 1,2 рази рідше, що, однак, не було статистично значуще, а генотип Val/Val – у 2,3 рази частіше ( $\chi^2=5,87$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ). При розподілі пацієнтів за статтю, у контрольній групі не виявлено суттєвих відмінностей. У пацієнтів з ПВКГ була відмічена тенденція до більшої частоти мутантної гомозиготи Val/Val у жінок у порівнянні з чоловіками та – меншої частоти гетерозиготи Пе/Val (у 1,2 рази), що однак, не мало статистичної значущості.

Отже, пацієнтам з ПВКГ було притаманне збільшення частоти мутантної гомозиготи Val/Val. Таж тенденція при стратифікації за ступенем тяжкості глаукоми спостерігалася і в групах пацієнтів. Статистичного значення набула різниця у розподіленні частот мутантного генотипу Val/Val, який частіше ніж у контролі зустрічався і в 3-й (у 2,7 рази;  $\chi^2=4,73$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ) і в 4-й (у 2,6 рази;  $\chi^2=4,81$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ) групах. При цьому частота мутантної гомозиготи у жінок 2-ї, 3-ї та 4-ї груп була більшою за чоловіків, але ця розбіжність набувала статистичної значущості тільки у 3-й групі (у 1,9 рази;  $\chi^2=5,80$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,02$ ).

Співвідношення алелей Пе:Val склало 0,74:0,26 в контрольній групі.

Згідно до даних програми 1000 Genomes Project Phase 3 (<http://www.internationalgenome.org/>) частоти алелей складали для всіх спостережень *Pe* – 0,647, *Val* – 0,353, а для європейської популяції – 0,669 і 0,331. Ці дані також були близькі до отриманих у наших дослідженнях.

У хворих на ПБКГ спостерігалася чітка тенденція до збільшення частоти мутантної алелі (*Val*), особливо у 2-й та 3-й групах. Загалом як при оцінці загальних даних, так і при стратифікації по групах хворих, було встановлено, що частота предкової алелей у порівнянні з контролем збільшувалася, а мінорної алелі – зменшувалася. Так, у всіх хворих з ПБКГ частота алелі *Pe* була меншою у 1,2 рази, а частота алелі *Val* – у 1,5 рази частішою ( $\chi^2=7,76$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,01$ ).

Крім того, при порівнянні даних по розподілу алелей у чоловіків та жінок, було з'ясовано, що серед хворих на ПБКГ – у жінок мінорна алель *Val* зустрічається частіше (у 1,1 рази;  $\chi^2=4,55$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ), ніж у чоловіків. Це також відмічено в 3-й групі: частота мінорної алелі *Val* у жінок більша, ніж у чоловіків (у 1,3 рази;  $\chi^2=5,42$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,02$ ).

Отже, аналіз мультиплікативної моделі спадкування показав меншу частоту предкової алелі *Pe* і більшу – мінорної алелей *Val* у хворих з ПБКГ, що при стратифікації за стадіями глаукоми було статистично підтверджено для хворих 2-ї та 3-ї груп (з II та III стадіями) і, крім того, більшою мірою було притаманне жінкам.

Аналіз результатів по впливу розподілу генотипів на ПБКГ у всіх хворих з ПБКГ показав, що поліморфізм rs1695 гена *GSTP1* мав зв'язок з захворюванням ( $\chi^2=7,16$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,03$ ). Мутантна гомозигота *Val/Val* збільшувала у 2,7 рази шанси розвитку ПБКГ (ВШ=2,71; 95% ВІ 1,25-5,89), тоді як предкова гомозигота *Pe/Pe* такі шанси зменшувала у 1,6 рази (ВШ=0,64; 95% ВІ 0,39-1,05). Отже, показана залежність розподілення генотипів від наявності або відсутності ПБКГ. При цьому визначена відповідність до рівноваги Харді-Вайнберга (HWE) для контролю ( $\chi^2=1,54$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,21$ ), але не випадків ( $\chi^2=16,27$ ;  $p_{(\chi^2)}=6,0E-5$ ).

У дослідженні Y. Yu et al. [284] поліморфізм *GSTP1* Ile105Val мав значну кореляцію з підвищенням ризику ПБКГ серед кавказької популяції у рецесивній моделі (Val/Val vs Ile/Val + Ile/Ile: ВШ 1,62; 95% ВІ 1,00-2,61), що співпадало з нашими результатами.

Також було виявлено вплив розподілу алелей поліморфізму rs1695 гена *GSTP1* на ПБКГ:  $\chi^2=7,76$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,07$ . Мутантна алель Val збільшувала у 1,7 рази шанси розвитку ПБКГ (ВШ=1,73; 95% ВІ 1,17-2,54), тоді як предкова алель Ile такі шанси зменшувала у 1,7 рази (ВШ=0,58; 95% ВІ 0,39-0,85).

Отже, оскільки мутантна гомозигота Val/Val суттєво збільшувала шанси розвитку ПБКГ, то її наявність можна було розглядати як фактор ризику розвитку глаукоми. При цьому наявність предкової гомозиготи Ile/Ile такий ризик знижувала, що вказувало на її протекторне значення по відношенню до розвитку глаукоми. Вочевидь, для з'ясування значення і генотипів, і алелей необхідна була подальша стратифікація хворих за стадією розвитку ПБКГ, тобто окремо по групам хворих.

Отже, встановлено асоціацію мутантної алелі Val гена *GSTP1* з розвитком ПБКГ, що при стратифікації за стадією глаукоми зберігалось для 2-ї та 3-ї стадій. 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 ПБКГ були збільшені у 1,65 рази при порівнянні з жінками контрольної групи. Серед всіх проявів ПБКГ статистичну значущість мав вплив генотипів поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* 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;  $\chi^2=14,88$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,005$ ).

Ген *GSTP1* кодує один з основних ферментів другої фази детоксикації ксенобіотиків, що забезпечує зменшення шкідливих речовин, в тому числі і продуктів вільно радикального окиснення, що мають ушкоджуючу дію. Заміна амінокислоти ізолейцину на валін в первинній структурі ферменту внаслідок заміни аденіну на гуанін в структурі гену призводить до активації

оксидативного стресу, імовірна роль якого в патогенезі глаукоматозного процесу наведена на рисунку 1.

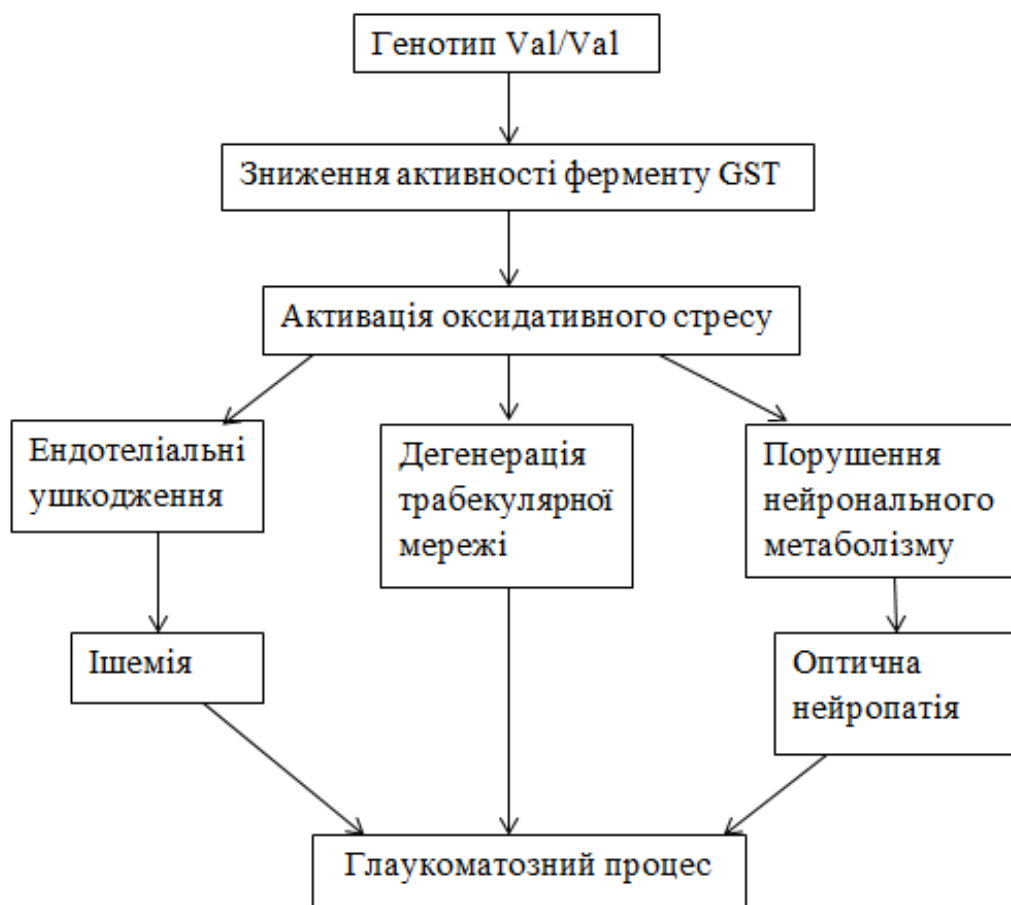


Рис. 8. 1. Роль мутантного гомозиготного генотипу Val/Val гену GSTP1 в патогенезі розвитку ПВКГ

Алельний поліморфізм генів *GSTM1* та *GSTT1* в контрольній групі та у хворих на ПВКГ був представлений варіантами: гомозигота 0/0 («нульові» алелі – null), яка повністю позбавляє фермент його активності, гетерозигота +/0 характеризуються зниженою ферментативною активністю (так звані «повільні кон'югатори» [141]) 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 [162]. У ході проведення визначення генотипу методом ПЛР з електрофоретичною детекцією у даному дослідженні були визначено два варіанти: 1) гомозиготи

+/+ та гетерозиготи +/-, які в подальшому позначені як *GSTM1+* та *GSTT1+* та 2) гомозиготи 0/0, які позначені як *GSTM1-null* та *GSTT1-null*.

Частота «нульової» алелі гену *GSTM1* склала 0,39 у пацієнтів в контрольній групі; у хворих на ПБКГ було відмічено суттєве збільшення частоти делеційної алелі – до 0,51 для всіх хворих з ПБКГ та 0,50-0,56 – у хворих 2-ї – 4-ї груп. При цьому, частота алелі *GSTM1+* відповідним чином зменшувалася та склала у хворих з ПБКГ 0,49 проти 0,61 в контролі.

Гени-регулятори ферментів другої фази біотрансформації ксенобіотиків, забезпечують захист організму від ендogenous окисного стресу, екзогенних токсинів та знешкоджують продукти окиснення ліпідів та нуклеїнових кислот [284]. Недостатність систем антиоксидантного захисту в тканинах ока, насамперед – відновленого глутатіону, призводить до інтенсифікації окисного стресу з подальшим розвитком нейродегенерації та апоптозу гангліозних клітин сітківки [59].

Нашими дослідженнями визначено вплив «нульової» алелі *GSTM1-null* на перебіг ПБКГ, що було відмічено у пацієнтів 4-ї групи ( $\chi^2=3,97$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,047$ ), у порівнянні з контрольною групою. На наш погляд, це могло бути свідченням потенціювання прогресії захворювання у носіїв «нульової» алелі *GSTM1-null*.

Визначення величини відношення шансів (ВШ), яке характеризує силу асоціації з захворюванням, показало, що «нульова» алель гену *GSTM1-null* у два рази збільшувала ймовірність розвитку захворювання (ВШ=2,01; 95 % ВІ=1,01-4,01) у хворих 4-ї групи у порівнянні з контролем. При цьому алель *GSTM1+* у два рази знижувала ризик розвитку глаукоми (ВШ=0,50; 95 % ВІ=0,25-0,99) у порівнянні з контрольною групою.

За даними A.V. Rocha et al. (2011) у хворих з бразильської популяції поліморфізм *GSTM1-null* був значно асоційований з ПБКГ у порівнянні з контрольною групою (ВШ=2,1; 95% ВІ 1,13-3,9;  $p=0,018$ ) [233]. За даними С.Т. Silva et al. (2014) *GSTM1-null* генотип частіше виявлявся у хворих на ПБКГ, ніж у контрольній групі ( $p=0,0004$ ; ВШ=6,7; 95% ВІ 2,7-20,3) [245].

«Нульова» алель гену *GSTT1* в контрольній групі виявлена з частотою



0,3. При ПБКГ було відмічено збільшення частоти алелі *GSTT1-null* до 0,44, що також, як і для *GSTM1-null*, було характерним при II-IV стадіях ПБКГ (з 0,41 до 0,54).

Для делеційного поліморфізму гена *GSTT1* визначено асоціацію з розвитком ПБКГ ( $\chi^2=4,43$ ;  $p=0,03$ ) при порівнянні контрольної групи з даними всіх хворих на ПБКГ. «Нульова» алель *GSTT1* у 1,75 рази збільшувала ймовірність розвитку захворювання (ВШ=1,75; 95 % ВІ=1,04-2,96) у хворих з ПБКГ у порівнянні з контролем. Алель *GSTT1+* мав протекторне значення, оскільки знижував ризик розвитку ПБКГ у 1,75 рази (ВШ=0,57; 95 % ВІ=0,34-0,96). При стратифікації за стадіями ПБКГ (тобто по групах хворих) було визначено асоціацію з розвитком ПБКГ тільки у хворих 4-ї групи у порівнянні з контрольною групою ( $\chi^2=7,64$ ;  $p=0,01$ ).

«Нульова» алель *GSTT1-null* у 2,7 рази збільшувала ймовірність розвитку захворювання (ВШ=2,66; 95 % ВІ=1,32-5,37) у хворих 4-ї групи у порівнянні з контролем. Алель *GSTT1+* мав протекторну дію, оскільки зменшував ризик розвитку ПБКГ у 2,6 рази (ВШ=0,38; 95 % ВІ=0,19-0,76).

Встановлені в нашому дослідженні частоти «нульових» алелей *GSTM1-null* (0,39) співпадали, а *GSTT1-null* (0,31) дещо перевищували частоти в європейській популяції за даними проекту 1000 Genomes Project Phase 3 (<http://www.internationalgenome.org/home>). Частота «нульової» алелі гена *GSTM1* варіює від 0,40 до 0,60 в залежності від популяції та етнічної групи.

У європейців делеційний поліморфізм *GSTT1* зустрічався у 20 % населення [135]. За даними С.Т. Silva et al. (2014) *GSTM1-null* генотип у контрольній групі виявлявся у 28,3%, а у хворих на ПБКГ – у 60%, що було статистично значуще ( $p=0,0004$ ) [245]. За тими ж даними *GSTT1-null* генотип був виявлений у 34% пацієнтів контрольної групи та 48%, що не набувало статистичної значущості.

За даними F.K. Safa (2014) et al. у хворих з іранської популяції *GSTM1-null* та *GSTT1-null* генотипи у контрольній групі виявлявся, відповідно, у 34% та у 15% випадків, тоді як у хворих на ПБКГ – у 53,7% та 17,1%, що було

статистично значуще тільки для *GSTM1* ( $p=0,03$ ) [237].

Дослідження, проведені в різних етнічних групах свідчили, що делеційні поліморфізми *GSTM1* і *GSTT1* могли як підвищувати, так і знижувати ризик розвитку ПБКГ або не підтверджували жодної асоціації із захворюванням [279, 233]. Так, за даними мета-аналізу Y. Lu et al. (2013), яке охоплювало 14 досліджень (1711 випадків і 1537 контролів) по *GSTM1* і 10 досліджень (1306 випадків і 1114 контролів) по *GSTT1* асоціації між «нульовими» генотипами та ПБКГ виявлено не було (відповідно,  $p=0,361$  та  $p=0,365$ ) [192]. Виключення склали дослідження, проведені у популяції Східної Азії, які показали наявність асоціації *GSTM1-null* генотипу з ПБКГ (ВШ=1,41; 95% ВІ 1,04-1,90;  $p=0,026$ ). Інший мета-аналіз, проведений Y. Yu et al. (2013) за результатами 12 досліджень (1109 випадків і 844 контролів) по *GSTM1* і 10 досліджень (709 випадків і 664 контролів) по *GSTT1*, не виявив асоціації «нульових» генотипів з ПБКГ [284]. Хоча високий ризик виявився при сполученні у одного пацієнта «нульових» генотипів гена *GST* (*GSTT1-null* + *GSTM1-null*): ВШ=2,20; 95% ВІ 1,47-3,31.

Отримані в нашому дослідженні дані, вказували на наявність негативного зв'язку делеційних поліморфізмів генів *GSTT1* та *GSTM1* з розвитком ПБКГ у хворих з української популяції. Імовірно, накопичення в тканинах ока токсичних метаболітів внаслідок зниження глутатіонтрансферазної активності сприяє ушкодженню тканин та призведе до поглиблення порушення дренажних шляхів водянистої вологи ока.

На відміну від поліморфізму Pе105Val гена *GSTP1* для делеційних поліморфізмів гена *GST* (*GSTM1* і *GSTT1*) різниці розподілу «нульових» алелей серед хворих на ПБКГ за статтю не виявлено. Виключенням став зв'язок *GSTT1-null* генотипу з ПБКГ IV стадії: у жінок-носійок ризик був підвищений майже у три рази.

Суттєве збільшення частоти подвійного «нульового» генотипу (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) у хворих на ПБКГ можна було вважати загальною закономірністю ПБКГ, особливо, у хворих з III та IV стадіями. Подвійний

«нульовий» генотип (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) у 7,2 рази збільшував ймовірність розвитку захворювання (ВШ=7,21; 95 % ВІ=2,97-17,48) у порівнянні з контролем.

Цікаво, що «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). Отже, можна було доказово стверджувати, що подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) суттєво збільшував шанси розвитку ПБКГ, особливо її найбільш тяжких стадії. 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.

Також були виявлені вірогідні відмінності частот комбінацій генотипів генів глутатіон-S-трансферази *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* між контрольною групою (пацієнти без ПБКГ) та всіма групами пацієнтів з ПБКГ ( $\chi^2=54,68$ ,  $p=0,00E-01$ ). Частота генетичних поліморфізмів відрізнялася за двобічним критерієм Фішера між контрольною та 1-ю ( $p(\chi^2)=0,001$ ), 2-ю ( $p(\chi^2)=0,003$ ), 3-ю та 4-ю групами ( $p(\chi^2)=0,00E-01$ ). Генотипом ризику розвитку I стадії ПБКГ виявився *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1-null\*GSTT1+*, наявність якого збільшувала ризик у 15 разів. Генотип *Ile/Ile\*GSTM1-null\*GSTT1-null* був пов'язаний із прогресією захворювання, збільшення його частоти та посилення асоціації з ПБКГ відповідало збільшенню тяжкості патологічного процесу: 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. 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 (генотипи *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\*GSTT1+*, *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1+\* GSTT1-null* і *GSTP1(Ile/Ile)\*GSTM1-null\*GSTT1+*).

Практичне застосування результатів молекулярно-генетичних досліджень, присвячених вивченню ролі генетичних факторів у патогенезі тих чи інших захворювань, як правило реалізується через побудову математичних моделей, здатних прогнозувати розвиток захворювання або його ускладнень. В основі високої точності таких прогнозів лежить довічна незмінність генотипу людини, що також визначає довгострокову актуальність отриманих результатів. З огляду на результати проведеного дослідження, які, в цілому, підтвердили наявність асоціативного зв'язку між поліморфними генотипами досліджуваних генів сімейства GST, представлялося доцільним розробити математичні моделі, які змогли б описати вплив генотипу на прогресування захворювання і / або визначити в якому віці слід очікувати ту чи іншу стадію хвороби.

Для вирішення поставлених завдань в якості моделі була використана багатофакторна регресія з пакета загальних регресійних моделей (GRM) з покроковим включенням предикторів. В аналіз були включені пацієнти всіх груп – контрольної і з наявністю ПВКГ, всього 270 осіб.

При виборі незалежних змінних (предикторів) керувалися міркуваннями практичного використання розроблених прогностичних моделей. У зв'язку з цим, було відібрано показники, головними властивостями яких були незмінні характеристики або закономірна динаміка в перебігу життя пацієнта.

Іншою важливою властивістю предикторів мало бути доступність і легкість їх отримання при первинному обстеженні хворих. Отже, до таких показників ми віднесли: стать, вік і результати генотипування досліджуваних поліморфізмів генів сімейства GST, вплив яких було доведено на перебіг захворювання.

Аналіз величин коефіцієнтів регресії  $\beta$ , показав, що найбільший відносний внесок в передбачення загальної залежної змінної, як для ШР<sub>ПВКГ</sub>, так і для ШП<sub>ПВКГ</sub> мали такі предиктори «*GSTT1*» ( $0,0047 \pm 0,0013$  і  $0,4361 \pm 0,0937$ , відповідно), «*GSTP1*» ( $0,0038 \pm 0,0009$  і  $0,3212 \pm 0,0632$ , відповідно) та «*GSTM1*» ( $0,0036 \pm 0,0012$  і  $0,2557 \pm 0,0854$ , відповідно).

Перераховані показники демонстрували прямий зв'язок зі значеннями залежних змінних.

Дещо інша ситуація склалася з іншими двома предикторами. Як для ШР<sub>ПВКГ</sub>, так і для ШП<sub>ПВКГ</sub> відносний внесок змінної «Стать» в абсолютному вираженні перевищував такий для змінної «Вік» ( $0,0007 \pm 0,0001$  проти  $0,0001 \pm 0,0003$  і  $0,0629 \pm 0,0199$  проти  $0,0014 \pm 0,0010$ , відповідно). У той же час характер зв'язку предикторів з залежними змінними був протилежним.

Крім того, аналіз статистичної значущості відмінностей  $\beta$ -коефіцієнтів предикторів від нульового варіанту показав, що при розрахунку регресійного рівняння для ШР<sub>ПВКГ</sub> змінна «Вік» може не використовуватися, з огляду на низьку значущості останньої ( $t=-1,559$ ;  $p=0,060$ ).

Дослідження основних характеристик множинної регресії в цілому показало високий ступінь впливу незалежних змінних на розрахунковий показник: коефіцієнт множинної кореляції  $R=0,801$ ; коефіцієнт детермінації, що характеризував відповідність моделі фактичним даним –  $R^2=0,622$  при  $F=77,338$  і  $p<0,0001$ .

Загальна характеристика регресійного рівняння розрахунку ШП<sub>ПВКГ</sub>:  $R=0,857$ ;  $R^2=0,734$  при  $F=73,450$  і  $p<0,0001$ , що вказувало на досягнення прийнятних результатів в побудові моделі прогнозування ШП<sub>ПВКГ</sub>.

Таким чином, були вирішені поставлені задачі, а саме – здійснено прогнозування віку початку клінічних проявів ПВКГ та швидкості її розвитку ПВКГ, яку можна було розрахувати вже при первинному зверненні пацієнта.

В практичному використанні значний інтерес, на наш погляд, мали відповіді на наступні два питання:

1. в якому віці пацієнта (з урахуванням генотипу і статі) слід очікувати розвиток клінічних проявів ПВКГ (або в професійному визначенні – I стадії захворювання) та

2. при зверненні пацієнта з наявною ПВКГ як швидко буде прогресувати захворювання (тобто через скільки років розв'ється певна стадія ПВКГ, або, навпаки, – яка стадія ПВКГ буде через певний період часу)?

Слід акцентувати увагу на тому, що прогнозування віку можливого розвитку ПВКГ на підставі обчислення швидкості розвитку захворювання слід здійснювати на етапі, коли у пацієнта відсутні початкові ознаки захворювання: під час проведення профілактичних оглядів; при виявленні фактів, що свідчили б про спадкову схильність до ПВКГ та ін.

Для таких розрахунків необхідні дані про статеву належність досліджуваного і результати генотипування генів сімейства GST.

У тому випадку якщо у пацієнта при первинному огляді вже виявлялася та чи інша стадія ПВКГ, доцільно було б мати інформацію (прогноз) про прогресування захворювання. Розрахунок швидкості прогресування ПВКГ також здійснювався комп'ютерною програмою на основі тих самих ознак: віку, статі та генотипу генів сімейства GST. Для практичної інтерпретації швидкості прогресування захворювання шляхом розрахунку стадії ПВКГ по заданому періоду часу і розрахункової тривалості періоду часу, при якому розвинеться задана стадія захворювання необхідно мати інформацію про стадію захворювання, виявленої при первинному огляді пацієнта.

Був розроблений алгоритм (комп'ютерна програма) прогнозування віку початкових клінічних проявів ПВКГ та швидкості розвитку ПВКГ при первинному зверненні пацієнта. Найбільший відносний внесок в прогнозування і  $ШР_{ПВКГ}$ , і  $ШП_{ПВКГ}$  вносили такі предиктори: «*GSTT1*» (0,0047±0,0013 і 0,4361±0,0937, відповідно), «*GSTP1*» (0,0038±0,0009 і 0,3212±0,0632, відповідно) та «*GSTM1*» (0,0036±0,0012 і 0,2557±0,0854, відповідно). Регресійне рівняння прогнозування розвитку ПВКГ мало високий ступінь впливу незалежних змінних на розрахунковий показник: коефіцієнт множинної кореляції  $R=0,801$ ; коефіцієнт детермінації  $R^2=0,622$  при  $F=77,338$  і  $p<0,0001$ . Для рівняння прогнозування швидкості прогресування ПВКГ  $R=0,857$ ;  $R^2=0,734$  при  $F=73,450$  і  $p<0,0001$ .

Для практичного використання запропоновані моделі 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 ПБКГ, або, навпаки, – яка стадія ПБКГ буде через певний період часу). Запропонований проноз віку розвитку був зведений у таблицю всіх можливих варіантів: у міру збільшення кількості генетичних мутацій у сполученому генотипі розрахунковий вік розвитку ПБКГ зменшувався (мінімальний – для носіїв мутантного генотипу *GSTP1 Val/Val* у сполученні з мутантними («нульовими») генотипами *GSTM1-null* і *GSTT1-null* (для чоловіків – 41 рік і для жінок – 39 років). Аналогічно за наявності ПБКГ прогресування йде швидше у міру збільшення кількості генетичних мутацій у сполученому генотипі: для носіїв мутантного генотипу *GSTP1 Val/Val* у сполученні з мутантними («нульовими») генотипами *GSTM1-null* і *GSTT1-null* значення були максимальними (для чоловіків – 1,871 стадій/рік і для жінок – 1,808 стадій/рік). Для розрахунку стадії ПБКГ, яка розвинеться в заданий період часу і розрахункової тривалості періоду часу, при якому розвинеться певна стадія ПБКГ запропонована оригінальна програма. Для таких розрахунків необхідні дані про стадію ПБКГ при первинному обстеженні, стать і результати генотипування генів сімейства GST. Обґрунтована необхідність визначення швидкості розвитку та можливого прогресування ПБКГ на етапі, коли у пацієнта відсутні початкові ознаки захворювання, тобто – при проведенні профілактичних оглядів; при виявленні фактів, що свідчили б про спадкову схильність до ПБКГ та ін.

## ВИСНОВКИ

1. За даними ВООЗ, глаукома посідає друге місце серед захворювань, незворотнім наслідком яких є сліпота, та складає від 0,6% до 33,0%. ПВКГ складає 50% випадків всіх глауком, та може стати причиною необоротної сліпоти для 80 мільйонів людей у всьому світі до 2020 року. Серед Європейської популяції станом на 2015 рік було зареєстровано 7,81 млн. випадків ПВКГ, а до 2020 року прогнозується 8,3 млн. та 8,82 млн. – до 2025 року. Не існує спільної думки про значення «нульових» генотипів генів *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* як факторів ризику ПВКГ; результати досліджень та мета-аналізів часто суперечать та надзвичайно чутливі до расової приналежності досліджуваної вибірки. В Україні не було проведено дослідження щодо визначення діагностичної та прогностичної ролі делеційного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (GST) у розвитку та прогресуванні ПВКГ, що і визначає актуальність та необхідність проведення даної роботи.

2. Встановлено, що зростання тривалості захворювання відповідно до стадій ПВКГ склало від 0 до чотирьох років ( $N=10869$ ;  $p=0,00E-01$ ). Абсолютні значення ВОТ і рангу ВОТ також прогресивно збільшувалися (відповідно,  $N=88,76$ ;  $p=0,00E-01$  та  $N=90,13$ ;  $p=0,00E-01$ ). Запропоновані показники швидкості розвитку ( $ШР_{ПВКГ}$ ) за стадіями (стадія/рік життя) та швидкості прогресування ( $ШП_{ПВКГ}$ ) (стадія/рік хвороби) прогресивно збільшувалися за стадіями глаукоми ( $p<0,05$ ).  $ШП_{ПВКГ}$  мав значущий вплив на стадію ПВКГ ( $F=21,1$ ;  $p=2,16E-11$ ).

3. У хворих з української популяції 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 III та IV стадій. Встановлено асоціацію мутантної алелі Val з розвитком ПВКГ ( $\chi^2=7,6$ ;



$p_{(\chi^2)}=0,01$ ; ВШ=1,73; ВІ=1,17-2,54), що при стратифікації за стадією глаукоми зберігалось для II та III стадій. У жінок-носіюк алелі Val шанси розвитку ПВКГ були збільшені у 1,65 рази при порівнянні з жінками контрольної групи ( $\chi^2=6,44$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,04$ ). У хворих з 3-м рангом ВОТ частіше зустрічався мінорний генотип Val/Val (у 1,7 рази;  $\chi^2=14,88$ ;  $p_{(\chi^2)}=0,005$ ) який значуще впливав на цей показник (H=8,35;  $p=0,015$ ).

4. У хворих з української популяції встановлено асоціацію «нульової» алелі гена *GSTM1-null* з ПВКГ ( $p_{(\chi^2)}=0,03$ ; ВШ=1,75; ВІ=1,04-2,96). Обидві «нульові» алелі (*GSTM1-null* або *GSTT1-null*) збільшували ризик розвитку IV стадії ПВКГ (відповідно, ВШ=2,01; ВІ=1,01-4,01 та ВШ=2,66; ВІ=1,32-5,37). Суттєве збільшення частоти подвійного «нульового» генотипу (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) при ПВКГ є закономірністю її розвитку, особливо, у хворих з III та IV стадіями (відповідно,  $\chi^2=18,50$ ;  $p=3,5E-04$  та  $\chi^2=47,35$ ;  $p=0,0E-01$ ). Генотип (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) збільшував ризик розвитку ПВКГ (ВШ=7,21; 95 % ВІ=2,97-17,48).

5. Доведено, що у хворих з української популяції виявлені вірогідні відмінності частот комбінацій генотипів *GSTP1*, *GSTM1* та *GSTT1* у хворих на ПВКГ у порівнянні з контролем ( $\chi^2=54,68$ ,  $p=0,00E-01$ ). 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  $p<0,05$ ).

6. Розроблена регресійна модель прогнозування віку початкових клінічних проявів ПВКГ та швидкості розвитку ПВКГ. Найбільше значення у прогнозуванні ШР<sub>ПВКГ</sub> і ШП<sub>ПВКГ</sub> мали: «*GSTT1*» (0,0047±0,0013 і 0,4361±0,0937, відповідно), «*GSTP1*» (0,0038±0,0009 і 0,3212±0,0632, відповідно) та «*GSTM1*» (0,0036±0,0012 і 0,2557±0,0854, відповідно). Регресійне рівняння прогнозування ШР<sub>ПВКГ</sub> мало високий ступінь впливу незалежних змінних на розрахунковий показник: R=0,801; R<sup>2</sup>=0,622; F=77,338;

$p < 0,0001$ , а для прогнозування ШП<sub>ПВКГ</sub>:  $R=0,857$ ;  $R^2=0,734$ ;  $F=73,450$ ;  $p < 0,0001$ .

7. Розроблені робочі моделі 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 розв'ється певна стадія ПВКГ, або, навпаки, – яка стадія ПВКГ буде через певний період часу). Обґрунтована необхідність визначення швидкості розвитку та можливого прогресування ПВКГ на етапі, коли у пацієнта відсутні початкові ознаки захворювання (при проведенні профілактичних оглядів, виявленні спадкової схильності).

8. Наукові та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрі офтальмології Одеського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі офтальмології Української медичної стоматологічної академії, кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедрі офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедрі офтальмології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Впровадження в практичну діяльність отриманих результатів здійснювалося в ТОВ «Британський офтальмологічний центр» (м. Київ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У носіїв мутантного генотипу Val/Val поліморфізму Ile105Val гена *GSTP1* ризик розвитку ПВКГ підвищений у 2,7 рази, а у носіїв алелі Val – у 1,7 рази.

2. Предковий генотип Ile/Ile та алель Ile мають протективний ефект у відношенні до розвитку ПВКГ, та знижують шанси її розвитку, відповідно, у 1,6 та 1,7 рази.

4. Наявність алелі *GSTT1-null* збільшує ризик розвитку ПВКГ у 1,75 рази, а наявність «нульових» алелей (*GSTM1-null* або *GSTT1-null*) збільшує ризик розвитку IV стадії ПВКГ (відповідно, у 2,0 та у 2,7 рази).

5. Подвійний «нульовий» генотип (*GSTM1-null\*GSTT1-null*) у 7,2 рази збільшує ризик розвитку ПВКГ, а розвиток IV стадії – у 4,9 рази у порівнянні з I стадією та у 2,8 рази у порівнянні з II стадією.

6. Генотипом ризику розвитку I стадії ПВКГ є *GSTP1(Val/Val)\*GSTM1-null\*GSTT1+*, наявність якого збільшує ризик у 15 разів.

7. Генотип *GSTP1Ile/Ile\*GSTM1-null\*GSTT1-null* пов'язаний з прогресією ПВКГ: для носіїв цього генотипу ризик розвитку ПВКГ II стадії був у 5,1 рази, III стадії – у 6,6 рази та IV стадії – у 13 разів більшим у порівнянні з контролем.

8. Запропонована 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 розв'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.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александровська Л. М. Первинна відкритокутова глаукома: патогенез / Л. М. Александровська, Я. І. Пенішкевич // Молодий вчений. – 2014. – № 3 (06). – С. 108-110.
2. Алексеев В. Н. Основные медикосоциальные факторы, влияющие на статистику отказов пациентов от консервативного, лазерного и хирургического гипотензивного лечения ПОУГ / В. Н. Алексеев, Н. С. Захарова // Клиническая офтальмология. – 2009. – № 3. – С. 4-7.
3. Астахов Ю. С. Наследственность и глаукома / Ю. С. Астахов, В. В. Рахманов // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 51-57.
4. Белоус А. С. Оценка распределения генотипов генов факторов транскрипции рибосомных генов у здоровых и больных открытоугольной глаукомой в популяции Курской области / А. С. Белоус, Е. В. Трубникова, А. Ю. Брежнев [и др.] // Auditorium: электронный научный журнал Курского государственного университета. 2015. № 3 (07) / <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-raspredeleniya-genotipov-genov-faktorov-transkriptsii-ribosomnyh-genov-u-zdorovyh-i-bolnyh-otkrytougolnoy-glaukomoj-v>.
5. Бикбов М. М. Молекулярно-генетический анализ и его значение в диагностике первичной открытоугольной глаукомы / М. М. Бикбов, В. К. Суркова, А. З. Калентьева [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 4-7.
6. Бунин А. Я. Метаболические факторы патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (аналитический обзор) / А. Я. Бунин // Глаукома: науч.-практ. конф.: тез. докл. – М., 1999. – С. 9-12.
7. Бунин, А.Я. Метаболические факторы патогенеза первичной открытоугольной глаукомы /А.Я. Бунин // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: материалы Всерос. науч.-практ. конф. - М., 1999. - С. 9-12.

8. В. П. Присяжнюк, Л. П. Сидорчук, Зв'язок делеційного поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1 з біохімічними показниками крові та параметрами про- та антиоксидантної систем у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Сучасна гастроентерологія. № 5 (85).2015.
9. Волков, В.В. Глаукома открытоугольная / В.В. Волков. - М. : Медицинское информационное агентство, 2008. - 352с.
10. Волков, В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении / В.В. Волков. - М. : Медицина, 2001. - 352 с.
11. Глаукома. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 360 с.
12. Джемилева Л. У. Молекулярно-генетические аспекты наследственных форм первичной открытоугольной глаукомы в Республике Башкортостан / Л. У. Джемилева, А. Ш. Загидуллина, Р. Р. Саттарова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 27-30.
13. Дмитриева Е. И. Современный взгляд на этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы / Е. И. Дмитриева, Т. Ю. Ким, Д. И. Конкина [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 3. – режим доступа к журналу: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1383](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1383).
14. Должич Р. Р. Патогенетические механизмы снижения зрительных функций при осложненной близорукости и сочетании ее с глаукомой, разработка дифференцированной системы реабилитации и диспансерного наблюдения: арэф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.18 – «Офтальмология» / Р. Р. Должич. – Самара, 2006. – 46 с.
15. Егоров В. В. Значение реологических нарушений крови в прогрессировании глаукоматозного процесса у больных со стойко нормализованным внутриглазным давлением / В. В. Егоров, И. Л. Бачалдин, Е. Л. Сорокин // Вестник офтальмологии. – 1999. – № 1. – С. 5-8.
16. Егоров Е. А. Отдельные клинкоэпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) / Е. А.

Егоров, А. В. Куроедов // Клиническая офтальмология. – 2012. – № 1. – С. 19-23.

17. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. и др. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М., 2001. 118 с.

18. Егоров, В.В. Значение реологических нарушений крови в прогрессировании глаукоматозного процесса у больных со стойко нормализованным внутриглазным давлением / В.В. Егоров, И.Л. Бачалдин, Е.Л. Сорокин // Вестн. офтальмол. - 1999. - №1. - С. 5-8.

19. Завгородняя Н. Г. Патология мозгового кровообращения в патогенезе первичной глаукомы (сосудистые и гидродинамические параллели) / Н. Г. Завгородняя // Глаукома: проблемы и решения: всерос. науч.-практ. конф.: тез. докл. – М., 2004. – С. 59-62.

20. Завгородняя Н. Г. Патология мозгового кровообращения у больных первичной глаукомой и ее роль в развитии патогенетических механизмов заболевания / Н. Г. Завгородняя, Л. Т. Кашинцева // Глаукома. – 1999. – С. 24-27.

21. Завгородняя Н. Г. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему / Н. Г. Завгородняя, Н. В. Пасечникова // Монография – Запорожье: «Агентство «Орбита-ЮГ». – 2010. – 192 с.

22. Завгородняя, Н.Г. Патология мозгового кровообращения в патогенезе первичной глаукомы (сосудистые и гидродинамические параллели) / Н.Г. Завгородняя // Глаукома: проблемы и решения: материалы Всерос. науч.-практ. конф. - М., 2004. - С. 59-62.

23. Завгородняя, Н.Г. Патология мозгового кровообращения у больных первичной глаукомой и ее роль в развитии патогенетических механизмов заболевания / Н.Г. Завгородняя, Л.Т. Кашинцева // Всерос. конф. «Глаукома». - 1999. - С. 24-27.

24. Ивашина А. В. Исследование изменений топографии головки зрительного нерва после антиглаукоматозных операций / А. В. Ивашина // 8

съезд офтальмологов России: тез. докл. – М., 2005. – С. 177.

25. Иойлева Е. Э. Изменения топографии внутриглазной части зрительного нерва после антиглаукоматозных операций / Е. Э. Иойлева, Е. С. Иванова // Глаукома. – 2003. – № 4. – С. 50-52.

26. Калентьева А. З. Клинические проявления и диагностика первичной открытоугольной глаукомы с учетом наследственной предрасположенности в Республике Башкортостан: автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук.: спец. 14.00.08 «Глазные болезни» / А. З. Калентьева. – Самара, 2009. – 28 с.

27. Киселева, О.А. Молекулярно-генетические исследования в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы / О.А. Киселева, А.Н. Журавлева, Ш.А. Халилов // Материалы X Международного конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии». НРТм j^ Россия - 2012 / под ред. проф. Е.А. Егорова и проф. Ю.С. Астахова. - 2012. - С. 169-172.

28. Кунин В. Д. Перфузионное давление глаза и его изменение в зависимости от стадии глаукомы и уровня офтальмотонуса / В. Д. Кунин // Глаукома. – 2002. – № 1. – С. 10-15.

29. Кунин, В.Д. Ауторегуляция сосудов глаз у здоровых и больных первичной открытоугольной глаукомой / В.Д. Кунин // Вестн. офтальмол. - 2002. -№ 4. - С. 43-47 .

30. Куроедов А. В. Факторы риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы / А. В. Куроедов, В. В. Городничий // Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ Клуб Россия-2008: тез. докл. – М., 2008. – С. 370-384.

31. Курышева Н. И. Глаукоматозная оптическая нейропатия: патогенез, клиника, новые подходы к лечению / Н. И. Курышева // Вестник офтальмологии. – 2001. – № 6. – С. 45-49.

32. Курышева Н. И. Механизмы снижения зрительных функций при первичной открытоугольной глаукоме и пути их предупреждения: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.08

«Офтальмология» / Н. И. Курышева – Москва, 2001. – 48 с.

33. Курышева, Н.И. Глаукоматозная оптическая нейропатия: патогенез, клиника, новые подходы к лечению / Н.И. Курышева // Вестн. офтальмол. - 2001. - №6.- С. 45-49 .

34. Курышева, Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н.И. Курышева. - М. : МЕДпресс- информ, 2006. - 136с.

35. Курышева, Н.И. Оксид азота в патогенезе глаукомы и катаракты / Н.И. Курышева, И.К. Томилова, Е.Л. Кадыкова и др. // Вестн. офтальмол. - 2001. - №5. - С. 34-37 .

36. Либман Е. С. Эпидемиология инвалидизирующих нарушений зрения / Е. С. Либман // Федоровские чтения-2007: юбилейная науч.-практ. конф.: тез. докл. – М., 2007. – С. 122.

37. Логунов Н. А. Роль проапоптотического полиморфизма р53 (С72G) в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы резидентов Забайкальского края / Н. А. Логунов, А. И. Белоусова, Ю. А. Витковский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 3. – С. 97-100.

38. Мошетова Л. К. Глаукома миопического глаза / Л. К. Мошетова, Ю. М. Корецкая // Клиническая офтальмология. – 2003. – Т. 4. – С. 51-52.

39. Нестеров А. П. Глаукома - дискуссионные проблемы / А. П. Нестеров // Актуальные проблемы глаукомы: науч.-практ. конф.: тез. докл. – М., 2011. – С. 112-115.

40. Нестеров А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2008. – 360 с.

41. Нестеров А. П. Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы / А. П. Нестеров // Клиническая офтальмология. – 2003. – № 2. – С. 47-48.

42. Нестеров А. П. Первичная открытоугольная глаукома, патогенез и принципы лечения / А. П. Нестеров // Клиническая офтальмология. – 2000. – Т. 1. – С. 4-5.

43. Нестеров, А.П. Глаукома / А.П. Нестеров. - М. : Медицинское



информационное агентство, 2008. – 360 с.

44. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2012 рік: аналітико-інформаційний довідник / [Черняк С. І., Іпатов А. В., Мороз О. Н.]; за ред. директора Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України М. К. Хобзея. – Дніпропетровськ: Пороги, 2013. – 149 с.

45. Офтальмологічна допомога в Україні за 2005-2014 роки / Аналітично-статистичний довідник. – К.: Логос, 2015. – 230 с.

46. Пасечникова Н. В. Определение и классификация первичной глаукомы. Что должен отображать диагноз? / Н. В. Пасечникова, Н. Г. Завгородняя // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 73-80.

47. Рахманов В. В. Мутации и полиморфизмы в генах миоцилина и оптиневрина у больных первичной открытоугольной глаукомой: дисс. канд. мед.н.: спец. 14.00.08. «Глазные болезни», 03.00.04 «Биохимия» / В. В. Рахманов. – Санкт-Петербург, 2006. – 125 с.

48. Ри Д. Д. Глаукома: атласы по офтальмологии / под ред. С. Э. Аветисова, В. П. Еричева. – М., 2010. – 472 с.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. Риков С.О., Бурдей А.В., Зябліцев 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.

53. 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.

54. 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.

55. Риков С.О., Натрус Л.В., Бурдей А.В. Асоціативний зв'язок поліморфізму *Le105Val* гену *GSTP1* з первинною відкритокутовою глаукомою. Архів офтальмології України. 2018;6;1(10):40-45.

56. Рожко Ю. И. Связь обменных и гемодинамических нарушений с морфофункциональным офтальмостатусом у больных первичной глаукомой / Ю. И. Рожко, Л. Н. Марченко // Клиническая офтальмология. – 2009. – № 4. – С. 117-122.

57. Романенко И. А. Генетика глаукомы / И. А. Романенко // Военно-медицинский журнал. – 2009. – № 6. – С. 46-50.

58. Светлова О. В. Биомеханические аспекты профилактики индивидуальных расстройств офтальмотонуса / О. В. Светлова, И. Н. Кошиц // Биомеханика глаза: науч.-практ. конф.: тез. докл. – М., 2001. – С. 65-79.

59. Сердюк В. М. Клініко-експериментальне обґрунтування нейропротекції в комплексі лікування хворих на первинну відкритокутову глаукому: дис. ... доктора мед. наук: спец. 14.01.18 «Офтальмологія» / В. М. Сердюк. – Одеса. – 2015. – 314 с.

60. Страхов В. В. Ультразвуковое исследование взаимодействия аккомодации и гидродинамики глаза / В. В. Страхов, А. Ю. Суслова, М. А. Бузыкин // Биомеханика глаза: науч.-практ. конф.: тез. докл. – М., 2002. – С. 113-116.

61. Суркова В. К. О роли генетической предрасположенности к развитию первичной открытоугольной глаукомы / В. К. Суркова, А. З. Сафина, О. И. Оренбуркина // Глаукома. – 2007. – № 4. – С. 21-22.

62. Тикунова Е.В. Молекулярные основы этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы // Серия Медицина. Фармация. 2013. № 11 (154). Выпуск 22 – С.161-165

63. Тюссен Дж. Диагностические критерии глаукомы. Обзор современных методов лечения глаукомы с позиции рекомендаций европейского глаукомного общества / Дж. Тюссен, И. А. Лоскутов // Глаукома: теории, тенденции, технологии: сб. научн. ст. – М. – 2005. – С. 292-303.

64. Фламмер М. Современная патогенетическая концепция глаукомной оптической нейропатии / М. Фламмер, М. Моцаффари // Глаукома. – 2007. – № 4. – С. 3-15.

65. Фламмер, М. Современная патогенетическая концепция глаукомной оптической нейропатии / М. Фламмер, М. Моцаффари // Глаукома. - 2007. - №4. - С. 3-15.

66. Черных В.В. и др. Особенности патогенеза первичной открытоугольной глаукомы / Бюллетень СО РАМН,-2014 – т. 34, № 3, - С. 6–12

67. Черных В.В., Ходжаев Н.С., Тахчиди Е.Х.и др. Особенности патогенеза начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы, значимость иммуновоспалительного процесса // Офтальмохирургия. 2011. (2). 50–53.

68. Черных В.В., Шваюк А.П., Горбенко О.М. и др. Особенности патогенеза начальной и развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы // Аллергол. иммунол. 2006. (1). 28–31.

69. Abu-Amero K. K. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma / K. K. Abu-Amero, J. Morales, T. M. Bosley // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47, № 6. – P. 2533-2541.

70. Abu-Amero KK, Morales J, Mohamed GH, Osman MN, Bosley TM (2008) Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms in Arab glaucoma patients. *Mol Vis* 14: 425–430.
71. Abu-Amero, K.K.; Kondkar, A.A.; Mousa, A.; Osman, E.A.; Al-Obeidan, S.A. Lack of association of snp rs4236601 near cav1 and cav2 with poag in a saudi cohort. *Mol. Vis.* 2012, 18, 1960–1965. [PubMed]
72. Abu-Amero, K.K.; Kondkar, A.A.; Mousa, A.; Osman, E.A.; Al-Obeidan, S.A. Analysis of catalase snp rs1001179 in saudi patients with primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Genet.* 2013, 34, 223–228. [CrossRef] [PubMed]
73. Abu-Amero, K.K.; Kondkar, A.A.; Mousa, A.; Osman, E.A.; Al-Obeidan, S.A. Association of mn-sod mutation (c.47t > c) with various poag clinical indices. *Ophthalmic Genet.* 2014, 35, 85–90. [CrossRef] [PubMed]
74. Abu-Amero, K.K.; Morales, J.; Bosley, T.M. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006, 47, 2533–2541. [CrossRef] [PubMed]
75. Abu-Amero, K.K.; Morales, J.; Mohamed, G.H.; Osman, M.N.; Bosley, T.M. Glutathione s-transferase m1 and t1 polymorphisms in arab glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2008, 14, 425–430. [PubMed]
76. Abu-Amero, K.K.; Osman, E.A.; Azad, M.T.; Allingham, R.R.; Hauser, M.A.; Al-Obeidan, S.A. Lack of association between loxl1 gene polymorphisms and primary open angle glaucoma in the saudi arabian population. *Ophthalmic Genet.* 2012, 33, 130–133. [CrossRef] [PubMed]
77. Agapova, O.A. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes / O.A. Agapova, C.S. Ricard, M. Salvador-Silva et al. // *Glia.* - 2001. - Vol.33. - P. 205-216.
78. Al-Dabbagh, N.M.; Al-Dohayan, N.; Arfin, M.; Tariq, M. Apolipoprotein e polymorphisms and primary glaucoma in saudis. *Mol. Vis.* 2009, 15, 912–919. [PubMed]
79. Aung, T.; Ockala, L.; Ebenezer, N.D.; Morris, A.G.; Krawczak, M.;

Thiselton, D.L.; Alexander, C.; Votruba, M.; Brice, G.; Child, A.H.; et al. A major marker for normal tension glaucoma: Association with polymorphisms in the opal gene. *Hum. Genet.* 2002, 110, 52–56. [CrossRef] [PubMed]

80. Baltmr A., Duggan J., Nizari S. et al. Neuroprotection in glaucoma – Is there a future role? // *Exp. Eye Res.* 2010. 91. (5). 554–566.

81. Becker B. Water drinking and tonography in diagnosis of glaucoma / B. Becker, R. Ohristenser // *Arch. Ophthalmol.* –1956. – Vol. 56, № 3. – P. 321-326.

82. Bid HK, Konwar R, Saxena M, Chaudhari P, Agrawal CG, Banerjee M, et al. Association of glutathione S-transferase (GSTM1, T1 and P1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in north Indian population. *J Postgrad Med.* 2010 Jul;56(3):176–1. DOI: 10.4103/0022-3859.68633

83. Birch M. Primary open angle glaucoma is associated with a specific p53 gene haplotype / M. Birch, S. Keers, P. F. Chinnery // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2004. – Vol. 14. – P. 761-773.

84. Blanco-Marchite C. WDR36 and P53 gene variants and susceptibility to primary open-angle glaucoma: analysis of gene–gene interactions / C. Blanco-Marchite, F. Sánchez-Sánchez, M. P. López-Garrido [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 8467-8478.

85. Bovell A. M. Long term effects on the lowering of intraocular pressure: selective laser or argon laser trabeculoplasty? / A. M. Bovell, K. F. Damji, W. G. Hodge [et al.] // *Canadian J. of Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 46. – P. 408-413.

86. Bruhn R. L. Relationship between glaucoma and selenium levels in plasma and aqueous humour / R. L. Bruhn, W. D. Stamer, L. A. Herrygers [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 93, № 9. – P. 1155-1158.

87. Buentello-Volante B, Elizondo-Olascoaga C, Miranda-Duarte A, Guadarrama-Vallejo D, Cabral-Macias J, Zenteno JC. Association study of multiple gene polymorphisms with the risk of adult-onset primary open-angle glaucoma in a Mexican population. *Exp Eye Res.* 2013 Feb;107:59–4. DOI: 10.1016/j.exer.2012.11.013

88. 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

89. Burdon, K.P.; Crawford, A.; Casson, R.J.; Hewitt, A.W.; Landers, J.; Danoy, P.; Mackey, D.A.; Mitchell, P.; Healey, P.R.; Craig, J.E. Glaucoma risk alleles at *cdkn2b-as1* are associated with lower intraocular pressure, normal-tension glaucoma, and advanced glaucoma. *Ophthalmology* 2012, 119, 1539–1545. [CrossRef] [PubMed]

90. Burdon, K.P.; Macgregor, S.; Hewitt, A.W.; Sharma, S.; Chidlow, G.; Mills, R.A.; Danoy, P.; Casson, R.; Viswanathan, A.C.; Liu, J.Z.; et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for open angle glaucoma at *tmco1* and *cdkn2b-as1*. *Nat. Genet.* 2011, 43, 574–578. [CrossRef] [PubMed]

91. Cao, D.; Jiao, X.; Liu, X.; Hennis, A.; Leske, M.C.; Nemesure, B.; Hejtmancik, J.F. *Cdkn2b* polymorphism is associated with primary open-angle glaucoma (poag) in the afro-caribbean population of barbados, west indies. *PLoS ONE* 2012, 7, e39278. [CrossRef] [PubMed]

92. Carnes, M.U.; Liu, Y.P.; Allingham, R.R.; Whigham, B.T.; Havens, S.; Garrett, M.E.; Qiao, C.; Katsanis, N.; Wiggs, J.L.; Pasquale, L.R.; et al. Discovery and functional annotation of six variants in primary open-angle glaucoma. *PLoS Genet.* 2014, 10, e1004372. [CrossRef] [PubMed]

93. Chen, F.; Klein, A.P.; Klein, B.E.; Lee, K.E.; Truitt, B.; Klein, R.; Iyengar, S.K.; Duggal, P. Exome array analysis identifies *cav1/cav2* as a susceptibility locus for intraocular pressure. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015, 56, 544–551. [CrossRef] [PubMed]

94. Chen, J.H.; Wang, D.; Huang, C.; Zheng, Y.; Chen, H.; Pang, C.P.; Zhang, M. Interactive effects of *atoh7* and *rftn1* in association with adult-onset primary open-angle glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012, 53, 779–785. [CrossRef] [PubMed]

95. Chen, L.J.; Ng, T.K.; Fan, A.H.; Leung, D.Y.; Zhang, M.; Wang, N.; Zheng, Y.; Liang, X.Y.; Chiang, S.W.; Tam, P.O.; et al. Evaluation of *ntf4* as a causative gene for primary open-angle glaucoma. *Mol. Vis.* 2012, 18, 1763–1772.

[PubMed]

96. Chen, L.J.; Tam, P.O.; Leung, D.Y.; Fan, A.H.; Zhang, M.; Tham, C.C.; Chiang, S.W.; Fan, B.J.; Wang, N.; Pang, C.P. Snp rs1533428 at 2p16.3 as a marker for late-onset primary open-angle glaucoma. *Mol. Vis.* 2012, 18, 1629–1639. [PubMed]

97. Chen, Y.; Lin, Y.; Vithana, E.N.; Jia, L.; Zuo, X.; Wong, T.Y.; Chen, L.J.; Zhu, X.; Tam, P.O.; Gong, B.; et al. Common variants near *abca1* and in *pmm2* are associated with primary open-angle glaucoma. *Nat. Genet.* 2014, 46, 1115–1119. [CrossRef] [PubMed]

98. Choplin N. T. Atlas of glaucoma, second edition / N. T. Choplin, D. C. Lundy, 2007. – 284 p.

99. Chromosomal localization of the gene for the human theta class glutathione transferase (*GSTT1*). Webb G et al. *Genomics* 1996 Apr;33(1):121-123

100. Dandona L. Glaucoma Intervention Study / L. Dandona // *Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 107. – P. 1710-1716.

101. Desronvil, T.; Logan-Wyatt, D.; Abdrabou, W.; Triana, M.; Jones, R.; Taheri, S.; Del Bono, E.; Pasquale, L.R.; Olivier, M.; Haines, J.L.; et al. Distribution of *col8a2* and *col8a1* gene variants in caucasian primary open angle glaucoma patients with thin central corneal thickness. *Mol. Vis.* 2010, 16, 2185–2191. [PubMed]

102. Dimasi D. P. Lack of association of p53 polymorphisms and haplotypes in high and normal tension open angle glaucoma / D. P. Dimasi, A. W. Hewitt, C. M. Green [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 15. – P. 2475-2482.

103. Dimasi, D.P.; Burdon, K.P.; Hewitt, A.W.; Fitzgerald, J.; Wang, J.J.; Healey, P.R.; Mitchell, P.; Mackey, D.A.; Craig, J.E. Genetic investigation into the endophenotypic status of central corneal thickness and optic disc parameters in relation to open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2012, 154, 833–842. [CrossRef] [PubMed]

104. Dimasi, D.P.; Burdon, K.P.; Hewitt, A.W.; Savarirayan, R.; Healey, P.R.; Mitchell, P.; Mackey, D.A.; Craig, J.E. Candidate gene study to investigate the

genetic determinants of normal variation in central corneal thickness. *Mol. Vis.* 2010, 16, 562–569. [PubMed]

105. Doshi V. Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension / V. Doshi, L. M. Ying, S. P. Azen [et al.] // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115, № 1. – P. 639-647.

106. Doyle A. Central corneal thickness in normal tension glaucoma: is it lower in patient without vascular risk factors / A. Doyle, A. Bensaïd, Y. Lachkar // *European Glaucoma Society: Abstract Book.* – Florens, 2004. – P. 93.

107. Dreyer, E. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma / E. Dreyer, D. Zurakowski, R. Schumer et al. // *Arch. Ophthalmol.* - 1996. - Vol.114. - P. 299-305.

108. Eaton D.L., Bammler T.K Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. *Toxicol. Sci.* 1999; 49: 156-164.

109. Emam,W.A.; Zidan, H.E.; Abdulhalim, B.E.; Dabour, S.A.; Ghali, M.A.; Kamal, A.T. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to high-tension primary open-angle glaucoma in an egyptian cohort. *Mol. Vis.* 2014, 20, 804–811. [PubMed]

110. Emre, M. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma / M. Emre, S. Orgul, T. Haufschild et al. // *Br. J. Ophthalmol.* - 2005. - Vol.89. - P. 60-63.

111. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study / S. Miglior, N. Pfeiffer, V. Torri [et al.] // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114, № 1. – P. 3-9.

112. Fan B. J. Association of polymorphisms of tumor necrosis factor and tumor protein p53 with primary open-angle glaucoma / B. J. Fan, K. Liu, D. Y. [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51, № 8. – P. 4110-4116.

113. Fan B. J. Glaucoma: genes, phenotypes, and new directions for therapy / B. J. Fan, J. L. Wiggs // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120, № 9. – P. 3064-3072.

114. Fan BJ, Liu K, Wang DY, Tham CC, Tam PO, et al. (2010)



Association of polymorphisms of tumor necrosis factor and tumor protein p53 with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 4110–4116.

115. Fan, B.J.; Liu, K.; Wang, D.Y.; Tham, C.C.; Tam, P.O.; Lam, D.S.; Pang, C.P. Association of polymorphisms of tumor necrosis factor and tumor protein p53 with primary open-angle glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010, 51, 4110–4116. [CrossRef] [PubMed]

116. Fan, B.J.; Wang, D.Y.; Fan, D.S.; Tam, P.O.; Lam, D.S.; Tham, C.C.; Lam, C.Y.; Lau, T.C.; Pang, C.P. Snps and interaction analyses of myocilin, optineurin, and apolipoprotein e in primary open angle glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2005, 11, 625–631. [PubMed]

117. Fan, B.J.; Wang, D.Y.; Pasquale, L.R.; Haines, J.L.; Wiggs, J.L. Genetic variants associated with optic nerve vertical cup-to-disc ratio are risk factors for primary open angle glaucoma in a us caucasian population. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011, 52, 1788–1792. [CrossRef] [PubMed]

118. Fernandez-Martinez L. Evidence for RPGRIP1 gene as risk factor for primary open angle glaucoma / L. Fernandez-Martinez, S. Letteboer, C. Y. Mardin // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 19. – P. 445-451.

119. Flammer J. Die glaukomatose Optikusneuropathie: Ein Reperfusionsschaden / J. Flammer // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* – 2001. – Bd. 218, № 5. – P. 290-291.

120. Flammer J. The impact of ocular blood flow in glaucoma / J. Flammer, S. Orgul, N. P. Coats [et al.] // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2002. – Vol. 21. – P. 359-393.

121. Flammer, J. Die glaukomatose Optikusneuropathie: Ein Reperfusionsschaden / J. Flammer // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* - 2001. - Bd.218, № 5. - P. 290-291.

122. Flammer, J. The impact of ocular blood flow in glaucoma / J. Flammer, S. Orgul, N.P. Coats et al. // *Prog. Retin. Eye Res.* - 2002. - Vol.21. - P. 359-393.

123. Flammer, J. Vascular dysregulation a principal risk factor for glaucomatous Damage? / J. Flammer, I.O. Haefliger, S. Orgul et al. // *J. Glaukoma.*

- 1999. - Vol.8. - P. 212-219.

124. Fuchshofer, R. The pathogenic role of transforming growth factor-beta2 in glaucomatous damage to the optic nerve head. *Exp. Eye Res.* 2011, 93, 165–169. [CrossRef] [PubMed]

125. Fuse N. Genetic bases for glaucoma / N. Fuse // *The Tohoku journal of experimental medicine.* – 2010. – Vol. 221, № 1. – P. 1-10.

126. Gallardo, M.E.; Lopez-Rios, J.; Fernaud-Espinosa, I.; Granadino, B.; Sanz, R.; Ramos, C.; Ayuso, C.; Seller, M.J.; Brunner, H.G.; Bovolenta, P.; et al. Genomic cloning and characterization of the human homeobox gene six6 reveals a cluster of six genes in chromosome 14 and associates six6 hemizyosity with bilateral anophthalmia and pituitary anomalies. *Genomics* 1999, 61, 82–91. [CrossRef] [PubMed]

127. Gene Family: Glutathione S-transferases (GST) [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <http://www.genenames.org/cgi-bin/genefamilies/set/567>.

128. Gharahkhani, P.; Burdon, K.P.; Fogarty, R.; Sharma, S.; Hewitt, A.W.; Martin, S.; Law, M.H.; Cremin, K.; Bailey, J.N.; Loomis, S.J.; et al. Common variants near *abca1*, *afap1* and *gmds* confer risk of primary open-angle glaucoma. *Nat. Genet.* 2014, 46, 1120–1125. [CrossRef] [PubMed]

129. Gibson J. Genome-wide association study of primary open angle glaucoma risk and quantitative traits / J. Gibson, H. Griffiths, G. De Salvo [et al.] // *Mol. Vis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1083-1092.

130. Gibson, J.; Griffiths, H.; De Salvo, G.; Cole, M.; Jacob, A.; Macleod, A.; Yang, Y.; Menon, G.; Cree, A.; Ennis, S.; et al. Genome-wide association study of primary open angle glaucoma risk and quantitative traits. *Mol. Vis.* 2012, 18, 1083–1092. [PubMed]

131. Ginsberg G, Smolenski S, Hattis D, Guyton KZ, Johns DO, et al. (2009) Genetic Polymorphism in Glutathione Transferases (GST): Population distribution of GSTM1, T1, and P1 conjugating activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 12: 389–439.

132. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis // Venediktos V Kapetanakis, Michelle P Y Chan, Paul J Foster , Derek G Cook, Christopher G Owen, Alicja R Rudnicka // *Br J Ophthalmol* 2016;100:86-93

133. Glutathione S-transferase M1, T1 and P1 genetic polymorphisms, cigarette smoking and gastric cancer risk. / Tamer L, Ateş NA, Ateş C та ін.]. // *Cell Biochem Funct.* – 2005. – №23. – С. 267–272.

134. Golubnitschaja, O. Increased expression of matrix metalloproteinases in mononuclear blood cells of normal-tension glaucoma patients / O. Golubnitschaja, K. Yeghiazaryan, R. Liu et al. // *J. Glaucoma.* - 2004. - Vol.13. - P. 66-72.

135. GST M1-T1 null Allele Frequency Patterns in Geographically Assorted Human Populations: A Phylogenetic Approach / [P. Senthilkumar, R. Thirumurugan, A. Jayachitra та ін.]. // *PLoS One.* – 2015. – №10. – С. e0118660.

136. Guo L. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix / L. Guo, S. Moss, R. Alexander // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – Vol. 46. – P. 175-182.

137. Gupta N. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus and visual cortex / N. Gupta, L. C. Ang, L. Noel de Tilly [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 674-678.

138. Hannon, G.J.; Beach, D. P15ink4b is a potential effector of tgf-beta-induced cell cycle arrest. *Nature* 1994, 371, 257–261. [CrossRef] [PubMed]

139. Harpending H. C. Genetic traces of ancient demography / H. C. Harpending, M. A. Batzer, M. Gurven et al. // *Proc. natl. acad. sci. USA.* – 1998. – Vol. 95. – P. 1961-1967.

140. Hayes JD, Strange RC (2000) Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology* 61: 154–166.

141. Hayes KR. Expression quantitative trait loci mapping identifies new genetic models of glutathione S-transferase variation. / Hayes KR, Young BM, Pletcher MT. // *Drug Metab Dispos.* – 2009. – №37. – С. 1269–1276.

142. Hernandez, M.R. Differential gene expression in astrocytes from

human normal and glaucomatous optic nerve head analyzed by CDNA microarray / M.R. Hernandez, O.A. Agapova, P. Yang et al. // *Glia*. - 2002. - Vol.38. - P. 45-64.

143. Hewit A. W. A Glaucoma Case-control Study of the WDR36 Gene D658G sequence variant / A. W. Hewit, D. P. Dimasi, D. A. Mackey [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2006. – Vol. 47. – P. 2542-2546.

144. Huang P., Qi Y., Xu Y.S. et al. Serum cytokine alteration is associated with optic neuropathy in human primary open angle glaucoma // *J. Glaucoma*. 2010. 19. (5). 324–330.

145. Huang P., Zhang S.S., Zhang C. Erratum: The two sides of cytokine signaling and glaucomatous optic neuropathy // *J. Ocul. Biol. Dis. Infor*. 2009. 2. (3). 98–103.

146. Huang W, Wang W, Zhou M, Chen S, Zhang X. Association of glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1 and GSTT1) with primary open-angle glaucoma: An evidence based meta-analysis. *Gene*. 2013 Sept;526(2):80-6. DOI: 10.1016/j.gene.2013.05.032

147. Huang W, Wang W, Zhou M, Chen S, Zhang X. Association of glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1 and GSTT1) with primary open-angle glaucoma: an evidence-based meta-analysis. *Gene* 2013; 526:80-6. [PMID: 23747403].

148. Huang, W.; Wang, W.; Zhou, M.; Chen, S.; Zhang, X. Association of glutathione s-transferase polymorphisms (gstm1 and gstt1) with primary open-angle glaucoma: An evidence-based meta-analysis. *Gene* 2013, 526, 80–86. [CrossRef] [PubMed]

149. Huang, W.; Wang, W.; Zhou, M.; Zhang, X. Association of single-nucleotide polymorphism rs4236601 near caveolin 1 and 2 with primary open-angle glaucoma: A meta-analysis. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2014, 42, 515–521. [CrossRef] [PubMed]

150. Hysi, P.G.; Cheng, C.Y.; Springelkamp, H.; Macgregor, S.; Bailey, J.N.; Wojciechowski, R.; Vitart, V.; Nag, A.; Hewitt, A.W.; Hohn, R.; et al.

Genome-wide analysis of multi-ancestry cohorts identifies new loci influencing intraocular pressure and susceptibility to glaucoma. *Nat. Genet.* 2014, 46, 1126–1130. [CrossRef] [PubMed]

151. Iancu R, Corbu C. Intraocular pressure after phacoemulsification in patients with uncontrolled primary open angle glaucoma. *J Med Life.* 2014; 7:11-6. [PMID: 24653751].

152. Iglesias, A.I.; Springelkamp, H.; van der Linde, H.; Severijnen, L.A.; Amin, N.; Oostra, B.; Kockx, C.E.; van den Hout, M.C.; van Ijcken, W.F.; Hofman, A.; et al. Exome sequencing and functional analyses suggest that *six6* is a gene involved in an altered proliferation-differentiation balance early in life and optic nerve degeneration at old age. *Hum. Mol. Genet.* 2014, 23, 1320–1332. [CrossRef] [PubMed]

153. Izzotti A, Sacca SC, Cartiglia C, De Flora S (2003) Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med* 114: 638–646.

154. Izzotti A. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma / A. Izzotti, S. C. Sacca, M. Longobardi [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 128, № 6. – P. 724-730.

155. Janssen, S.F.; Gorgels, T.G.; Ramdas, W.D.; Klaver, C.C.; van Duijn, C.M.; Jansonius, N.M.; Bergen, A.A. The vast complexity of primary open angle glaucoma: Disease genes, risks, molecular mechanisms and pathobiology. *Prog. Retin Eye Res.* 2013, 37, 31–67. [CrossRef] [PubMed]

156. Jansson M, Rada A, Tomic L, Larsson LI, et al. (2003). Analysis of the Glutathione S-transferase M1 gene using pyrosequencing and multiplex PCR - no evidence of association to glaucoma. *Exp. Eye Res.* 77: 239-243.

157. Jansson M, Rada A, Tomic L, Larsson LI, Wadelius C (2003) Analysis of the Glutathione S-transferase M1 gene using pyrosequencing and multiplex PCR– no evidence of association to glaucoma. *Exp Eye Res* 77: 239–243.

158. Jansson, M.; Rada, A.; Tomic, L.; Larsson, L.I.; Wadelius, C. Analysis of the glutathione s-transferase m1 gene using pyrosequencing and multiplex pcr–no

- evidence of association to glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2003, 77, 239–243. [CrossRef]
159. Johansson AS, Stenberg G, Widersten M, Mannervik B (1998) Structure-activity relationships and thermal stability of human glutathione transferase P1–1 governed by the H-site residue 105. *J Mol Biol* 278: 687–698.
160. Johnson G. *The Epidemiology of the Eye Disease* / G. Johnson, D. Minassian. – London, 1998. – 360 p.
161. Jonas J.B. Glaucomatous optic nerve atrophy in small discs with low cup-to-disc ratios / J. B. Jonas, M. C. Fernandez, G. O. H. Nanmann // *Ophthalmology*. – 1990. – Vol. 97. – P. 1211-1215.
162. Josephy P.D. Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: significance for pharmacology and toxicology. *Hum. Genomics Proteomics*. 2010: 876940.
163. Juronen E, Tasa G, Veromann S, Parts L, Tiidla A, et al. (2000) Polymorphic glutathione S-transferases as genetic risk factors for senile cortical cataract in Estonians. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 2262–2267.
164. Juronen E, Tasa G, Veromann S, Parts L, Tiidla A, et al. (2000) Polymorphic glutathione S-transferase M1 is a risk factor of primary open-angle glaucoma among Estonians. *Exp Eye Res* 71: 447–452.
165. Juronen, E.; Tasa, G.; Veromann, S.; Parts, L.; Tiidla, A.; Pulges, R.; Panov, A.; Soovere, L.; Koka, K.; Mikelsaar, A.V. Polymorphic glutathione s-transferase m1 is a risk factor of primary open-angle glaucoma among estonians. *Exp. Eye Res.* 2000, 71, 447–452. [CrossRef] [PubMed]
166. Kasthurinaidu S. P., Ramasamy T., Ayyavoo J. et al. GST M1-T1 null allele frequency patterns in geographically assorted human populations: a phylogenetic approach // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10 (4). — P. 23 — 27.
167. Kelley M.J., Rose A.Y., Song K. Synergism of TNF and IL-1 in the induction of matrix metalloproteinase-3 in trabecular meshwork // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007. 48. (6). 2634–2643.
168. Khaled Abu-Amero, Altaf A. Kondkar and Kakarla V. Chalam An Updated Review on the Genetics of Primary Open Angle Glaucoma, *Int. J. Mol. Sci.*

2015, 16, 28886–28911.

169. Khan A. O. Genetics of primary glaucoma / A. O. Khan // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 347-355.

170. Khan MI, Micheal S, Akhtar F, Ahmed W, Ijaz B, et al. (2010) The association of glutathione S-transferase GSTT1 and GSTM1 gene polymorphism with pseudoexfoliative glaucoma in a Pakistani population. *Mol Vis* 16: 2146–2152.

171. Kim H. S. Retinal ganglion cell death is delayed by activation of retinal intrinsic cell survival program / H. S. Kim, C. K. Park // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1057-1064.

172. Kim, K.; Heo, D.W.; Kim, S.; Kim, J.S.; Kim, C.S.; Kang, C. Expansive marker analysis replicating the association of glaucoma susceptibility with human chromosome loci 1q43 and 10p12.31. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014, 22, 409–413. [CrossRef] [PubMed]

173. Kniestedt C. Correlation between intraocular pressure, central corneal thickness, stage of glaucoma, and demographic patient data: prospective analysis of biophysical parameters in tertiary glaucoma practice populations / C. Kniestedt, S. Lin, J. Choe [et al.] // *Glaucoma.* – 2006. – Vol. 15, № 2. – P. 91-97.

174. Ko M.L., Peng P.H., Hsu S.Y. et al. Dietary deficiency of vitamin E aggravates retinal ganglion cell death in experimental glaucoma of rats // *Curr. Eye Res.* 2010. 35. (9). 842–849.

175. Kokotas H, Kroupis C, Chiras D, Grigoriadou M, Lamnissou K, Petersen MB, Kitsos G. Biomarkers in primary open angle glaucoma. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50:2107-19. [PMID: 22745021].

176. Kothari R, Bokariya P, Singh R, Singh S, Narang P. Correlation of pattern reversal visual evoked potential parameters with the pattern standard deviation in primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2014; 7:326-9. [PMID: 24790879].

177. Kroemer G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis / G. Kroemer // *Nature medicine.* – 1997. – Vol. 3. – P. 614-620.

178. Kuehn, M.H.; Wang, K.; Roos, B.; Stone, E.M.; Kwon, Y.H.; Alward,

W.L.; Mullins, R.F.; Fingert, J.H. Chromosome 7q31 poag locus: Ocular expression of caveolins and lack of association with poag in a us cohort. *Mol. Vis.* 2011, 17, 430–435. [PubMed]

179. Lafuente M. P. Retinal ganglion cell death after acute retinal ischemia is an ongoing process whose severity and duration depends on the duration of the insult / M. P. Lafuente, M. P. Villegas-Perez, I. Selles-Navarro // *Neuroscience.* – 2002. – Vol. 109. – P. 157-168.

180. Lake, S.; Liverani, E.; Desai, M.; Casson, R.; James, B.; Clark, A.; Salmon, J.F. Normal tension glaucoma is not associated with the common apolipoprotein e gene polymorphisms. *Br. J. Ophthalmol.* 2004, 88, 491–493. [CrossRef] [PubMed]

181. Lam, C.Y.; Fan, B.J.; Wang, D.Y.; Tam, P.O.; Yung Tham, C.C.; Leung, D.Y.; Ping Fan, D.S.; Chiu Lam, D.S.; Pang, C.P. Association of apolipoprotein e polymorphisms with normal tension glaucoma in a chinese population. *J. Glaucoma* 2006, 15, 218–222. [CrossRef] [PubMed]

182. Leydhecker W. Screening for the early diagnosis of primary glaucoma a public health problem / W. Leydhecker // *Intern. Glaucoma Symposium.* – In. *Recent Advances in glaucoma.* – Pragve, 1976. – P. 141-147.

183. Li, Z.; Allingham, R.R.; Nakano, M.; Jia, L.; Chen, Y.; Ikeda, Y.; Mani, B.; Chen, L.J.; Kee, C.; Garway-Heath, D.F.; et al. A common variant near *tgfbr3* is associated with primary open angle glaucoma. *Hum. Mol. Genet.* 2015, 24, 3880–3892. [CrossRef] [PubMed]

184. Lin H. J. Distributions of p53 codon 72 polymorphism in primary open angle glaucoma / H. J. Lin, W. C. Chen, F. J. Tsai [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 7. – P. 767-770.

185. Lin H. J. Vascular Endothelial Growth Factor -460 C/T BstUI Gene Polymorphism is asso-ciated with Primary Open Angle Glaucoma / H. J. Lin, W. L. Chen, T. H. Chen [et al.] // *J. BioMedicine.* – 2014. – Vol. 4. – P. 20-23.

186. Lin Y. Tumor necrosis factor alpha induced nonapoptotic cell death requires receptor-interacting protein-mediated cellular reactive oxygen species



accumulation / Y. Lin, S. Choksi, H. M. Shen [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 10822-10828.

187. Lin, Y. Tumor necrosis factor alpha induced nonapoptotic cell death requires receptor-interacting protein-mediated cellular reactive oxygen species accumulation / Y. Lin, S. Choksi, H.M. Shen et al. // J. Biol. Chem. - 2004. - Vol.279. - P. 10822-10828.

188. Liu Y. Glaucoma. Chapter / Y. Liu, R. R. Allingham // Genomic and Personalized Medicine, 2nd edition by Ginsburg & Willard. – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 1082-1094.

189. Liu Y. Molecular genetics in glaucoma / Y. Liu, R. Allingham // Experimental eye research. – 2011. – Vol. 93, № 4. – P. 331-339.

190. Liu, Y.; Liu, W.; Crooks, K.; Schmidt, S.; Allingham, R.R.; Hauser, M.A. No evidence of association of heterozygous ntf4 mutations in patients with primary open-angle glaucoma. Am. J. Hum. Genet. 2010, 86, 498–499. [CrossRef] [PubMed]

191. Loomis, S.J.; Kang, J.H.; Weinreb, R.N.; Yaspan, B.L.; Cooke Bailey, J.N.; Gaasterland, D.; Gaasterland, T.; Lee, R.K.; Lichter, P.R.; Budenz, D.L.; et al. Association of cav1/cav2 genomic variants with primary open-angle glaucoma overall and by gender and pattern of visual field loss. Ophthalmology 2014, 121, 508–516. [CrossRef] [PubMed]

192. Lu Y, Shi Y, Yin J, Huang Z. Are Glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1,GSTT1) associated with primary open angle glaucoma? A meta-analysis. Gene. 2013 Sept;527(1):311-5. DOI: 10.1016/j. gene.2013.06.031

193. Lu, Y.; Shi, Y.; Yin, J.; Huang, Z. Are glutathione s-transferase polymorphisms (gstm1, gstt1) associated with primary open angle glaucoma? A meta-analysis. Gene 2013, 527, 311–315. [CrossRef] [PubMed]

194. Luo C., Yang X., Kain A.D. et al. Glaucomatous tissue stress and the regulation of immune response through glial Toll-like receptor signaling // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. 51. (11). 5697– 5707.

195. Mabuchi, F.; Sakurada, Y.; Kashiwagi, K.; Yamagata, Z.; Iijima, H.;

Tsukahara, S. Association between *srbd1* and *elov15* gene polymorphisms and primary open-angle glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011, 52, 4626–4629. [CrossRef] [PubMed]

196. Mabuchi, F.; Sakurada, Y.; Kashiwagi, K.; Yamagata, Z.; Iijima, H.; Tsukahara, S. Association between genetic variants associated with vertical cup-to-disc ratio and phenotypic features of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012, 119, 1819–1825. [CrossRef] [PubMed]

197. Mabuchi, F.; Tang, S.; Kashiwagi, K.; Yamagata, Z.; Iijima, H.; Tsukahara, S. The *opa1* gene polymorphism is associated with normal tension and high tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2007, 143, 125–130. [CrossRef] [PubMed]

198. Malvitte L., Montange T., Vejux A. Et al. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs // *Br. J. Ophthalmol.* 2007. 91. (1). 29–32.

199. Markiewicz L. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1 $\beta$  and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma / L. Markiewicz, I. Majsterek, K. Przybylowska [et al.] // *Acta. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91, № 7. – P. 516-523.

200. McKinnon S. Baculoviral IAP repeat-containing-4 protects optic nerve axons in a rat glaucoma model / S. McKinnon, D. Lehman, N. Tahzib // *Mol. Ther.* – 2002. – Vol. 4. – P. 780-787.

201. Meguro, A.; Inoko, H.; Ota, M.; Mizuki, N.; Bahram, S. Genome-wide association study of normal tension glaucoma: Common variants in *srbd1* and *elov15* contribute to disease susceptibility. *Ophthalmology* 2010, 117, 1331–1338. [PubMed]

202. Micheal S. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open-angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population / S. Micheal, S. Yousaf, M. I. Khan [et al.] // *Mol. Vis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 441-447.

203. Minelli C, Granell R, Newson R, Rose-Zerilli MJ, Torrent M, et al.

(2010) Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data. *Int J Epidemiol* 39: 539–562.

204. Mossböck G. Role of functional single nucleotide polymorphisms of MMP1, MMP2, and MMP9 in open angle glaucomas / G. Mossböck, M. Weger, C. Faschinger [et al.] // *Mol. Vis.* – 2010. – Vol. 28, № 16. – P. 1764-1770.

205. Mossbock, G.; Weger, M.; Moray, M.; Renner, W.; Haller-Schober, E.M.; Mattes, D.; Schmut, O.; Wegscheider, B.; El-Shabrawi, Y. Tnf-alpha promoter polymorphisms and primary open-angle glaucoma. *Eye* 2006, 20, 1040–1043. [CrossRef] [PubMed]

206. Nakano, M.; Ikeda, Y.; Taniguchi, T.; Yagi, T.; Fuwa, M.; Omi, N.; Tokuda, Y.; Tanaka, M.; Yoshii, K.; Kageyama, M.; et al. Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a japanese population. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 12838–12842. [CrossRef] [PubMed]

207. Nakano, M.; Ikeda, Y.; Tokuda, Y.; Fuwa, M.; Omi, N.; Ueno, M.; Imai, K.; Adachi, H.; Kageyama, M.; Mori, K.; et al. Common variants in *cdkn2b-as1* associated with optic-nerve vulnerability of glaucoma identified by genome-wide association studies in japanese. *PLoS ONE* 2012, 7, e33389. [CrossRef] [PubMed]

208. Neamatzadeh, H.; Soleimanizad, R.; Zare-Shehneh, M.; Gharibi, S.; Shekari, A.; Rahimzadeh, A.B. Association between p53 codon 72 (arg72pro) polymorphism and primary open-angle glaucoma in iranian patients. *Iran Biomed. J.* 2015, 19, 51–56. [PubMed]

209. Neufeld A. H. Glaucomatous optic neuropathy: when glia misbehave / A. H. Neufeld, B. Liu // *Neuroscientist.* – 2003. – Vol. 9. – P. 485-495.

210. Neufeld, A.H. Glaucomatous optic neuropathy: when glia misbehave / A.H. Neufeld, B. Liu // *Neuroscientist.* - 2003. - Vol.9. - P. 485-495.

211. Ng, S.K.; Casson, R.J.; Burdon, K.P.; Craig, J.E. Chromosome 9p21 primary open-angle glaucoma susceptibility locus: A review. *Clin. Exp.*

Ophthalmol. 2014, 42, 25–32. [CrossRef] [PubMed]

212. Nilforoushan, N.; Aghapour, S.; Raoofian, R.; Saeed Rad, S.; Greene, W.K.; Fakhraie, G.; Heidari, M. Lack of association between the c677t single nucleotide polymorphism of the mthfr gene and glaucoma in Iranian patients. *Acta Med. Iran* 2012, 50, 208–212. [PubMed]

213. Nowak A. Analysis of the expression and polymorphism of APOE, HSP, BDNF, and GRIN2B genes associated with the neurodegeneration process in the pathogenesis of primary open angle glaucoma / A. Nowak, I. Majsterek, K. Przybyłowska-Sygut [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – режим доступа до журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393917>.

214. Ojha P, Wiggs JL, Pasquale LR. The genetics of intraocular pressure. *Semin Ophthalmol* 2013; 28:301-5. [PMID: 24138038].

215. Osman, W.; Low, S.K.; Takahashi, A.; Kubo, M.; Nakamura, Y. A genome-wide association study in the Japanese population confirms 9p21 and 14q23 as susceptibility loci for primary open angle glaucoma. *Hum. Mol. Genet.* 2012, 21, 2836–2842. [CrossRef] [PubMed]

216. Ozel, A.B.; Moroi, S.E.; Reed, D.M.; Nika, M.; Schmidt, C.M.; Akbari, S.; Scott, K.; Rozsa, F.; Pawar, H.; Musch, D.C.; et al. Genome-wide association study and meta-analysis of intraocular pressure. *Hum. Genet.* 2014, 133, 41–57. [CrossRef] [PubMed]

217. Park B. C. Interaction between two glaucoma genes, optineurin and myocilin / B. C. Park, M. Tibudan, M. Samaraweera [et al.] // *Genes to Cells.* – 2007. – Vol. 10. – P. 769-789.

218. Pena J. Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure / J. Pena, O. Agapova // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 41. – P. 2303-2314.

219. Petersson J. The human IFN-inducible p53 target gene TRIM22 colocalizes with the centrosome independently of cell cycle phase / J. Petersson, P. Lonnbro, A. M. Herr [et al.] // *Exp. Cell. Res.* – 2010. – Vol. 316. – P. 568-579.

220. Quigley H. A. Community screening for eye disease by laypersons: The

Hoffberg program / H. A. Quigley // *Am. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 133. – P. 386-392.

221. Quigley H. A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H. A. Quigley // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 262-270.

222. Quigley H. A. The search for glaucoma genes-implications for pathogenesis and disease detection / H. A. Quigley // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 1063-1064.

223. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262–7.

224. Quigley, H.A. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis / H.A. Quigley, R.W. Nickells, L.A. Kerrigan // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 1995. -Apr; № 36(5). - P. 774-786.

225. Ramdas W. D. Clinical implications of old and new genes for open-angle glaucoma/ W. D. Ramdas // *Ophthalmology.* – 2011. –Vol. 118, № 12. – P. 2389-2397.

226. Ramdas, W.D.; van Koolwijk, L.M.; Ikram, M.K.; Jansonius, N.M.; de Jong, P.T.; Bergen, A.A.; Isaacs, A.; Amin, N.; Aulchenko, Y.S.; Wolfs, R.C.; et al. A genome-wide association study of optic disc parameters. *PLoS Genet.* 2010, 6, e1000978. [CrossRef] [PubMed]

227. Ramdas, W.D.; van Koolwijk, L.M.; Lemij, H.G.; Pasutto, F.; Cree, A.J.; Thorleifsson, G.; Janssen, S.F.; Jacoline, T.B.; Amin, N.; Rivadeneira, F.; et al. Common genetic variants associated with open-angle glaucoma. *Hum. Mol. Genet.* 2011, 20, 2464–2471. [CrossRef] [PubMed]

228. Ramprasath T, Senthil Murugan P, Prabakaran AD, Gomathi P, Rathinavel A, et al. (2011) Potential risk modifications of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (glutathione-S-transferases) variants and their association to CAD in patients with type-2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 407: 49–53.

229. Rao K. N. Complex genetic mechanisms in glaucoma: an overview / K. N. Rao, S. Nagireddy, S. Chakrabarti // *Indian J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 59. – P. 31-42.

230. Rao, K.N.; Kaur, I.; Parikh, R.S.; Mandal, A.K.; Chandrasekhar, G.; Thomas, R.; Chakrabarti, S. Variations in *ntf4*, *vav2*, and *vav3* genes are not involved with primary open-angle and primary angle-closure glaucomas in an indian population. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010, 51, 4937–4941. [CrossRef] [PubMed]

231. Rasool HA, Nowier SR, Gheith M, Saif AS, Ismail S (2010) The Risk of Primary Open Angle Glaucoma and Glutathione S Transferase M1 and T1 Polymorphism among Egyptians. *J Am Sci* 6: 375–381.

232. Ray K., Mookherjee S. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: current concepts // *J. Genet.* 2009. 88. (4). 451–467.

233. Rocha AV, Talbot T, Magalhaes da Silva T, Almeida MC, Menezes CA, et al. (2011) Is the GSTM1 null polymorphism a risk factor in primary open angle glaucoma? *Mol Vis* 17: 1679–1686.

234. Rocha, A.V.; Talbot, T.; Magalhaes da Silva, T.; Almeida, M.C.; Menezes, C.A.; di Pietro, G.; Rios-Santos, F. Is the *gstm1* null polymorphism a risk factor in primary open angle glaucoma? *Mol. Vis.* 2011, 17, 1679–1686. [PubMed]

235. Rubanyi G. M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases / G. M. Rubanyi // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22, Suppl. 4. – P. S1-S4.

236. Saccà S.C., Izzotti A. Oxidative stress and glaucoma: injury in the anterior segment of the eye // *Prog. Brain Res.* 2008. 173. 385–407.

237. Safa FK, Shamsavari G, Abyaneh RZ. Glutathione s-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms in Iranian patients with glaucoma. *Iran J Basic Med Sci.* 2014 May;17(5):332–6.

238. Safa FK. Is the GSTM1 null polymorphism a risk factor for primary angle-closure glaucoma among Iranian population? / Safa FK, Shamsavari G, Miraftehi A. // *Acta Med Iran.* – 2015. – №53. – C. 112–116.

239. Saglar, E.; Yucel, D.; Bozkurt, B.; Ozgul, R.K.; Irkeç, M.; Ogus, A. Association of polymorphisms in *apoe*, *p53*, and *p21* with primary open-angle glaucoma in Turkish patients. *Mol. Vis.* 2009, 15, 1270–1276. [PubMed]

240. Sang J, Jia L, Zhao B, Wang H, Zhang N, Wang N Association of three single nucleotide polymorphisms at the SIX1-SIX6 locus with primary open angle glaucoma in the Chinese population. *Sci China Life Sci.* 2016 Jul;59(7):694-9
241. Sharma, S.; Burdon, K.P.; Chidlow, G.; Klebe, S.; Crawford, A.; Dimasi, D.P.; Dave, A.; Martin, S.; Javadiyan, S.; Wood, J.P.; et al. Association of genetic variants in the *tmco1* gene with clinical parameters related to glaucoma and characterization of the protein in the eye. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012, 53, 4917–4925. [CrossRef] [PubMed]
242. Shibuya, E.; Meguro, A.; Ota, M.; Kashiwagi, K.; Mabuchi, F.; Iijima, H.; Kawase, K.; Yamamoto, T.; Nakamura, M.; Negi, A.; et al. Association of toll-like receptor 4 gene polymorphisms with normal tension glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008, 49, 4453–4457. [CrossRef]
243. Shifera A.S., Trivedi S., Chau P. et al. Constitutive secretion of chemokine by cultured human trabecular meshwork cells // *Exp. Eye Res.* 2010. 91. (1). 42–47.
244. Shimmio M. Corneal hysteresis, corneal resistance factor and IOP compensated for corneal effects in normal, open angle and normotensive glaucoma eyes / M. Shimmio, N. I. Hayashi, P. N. Orloff // *World Glaucoma congress: Abstract Book.* – Singapore, 2007. – P. 148.
245. Silva CTX, Costa NB, Silva KSF, Silve RE, Moura KKVO. Association between primary open angle glaucoma and genetic polymorphisms GSTM1/GSTT1 in patients from Goiânia Central-West region of Brazil. *Genet Mol Res.* 2014 Oct;13(4):8870-5. DOI: 10.4238/2014.October.31.2
246. Simionescu R, Cherecheanu AP, Voinea L, Sfrent-Cornățeanu. TNF- $\alpha$  Gene Polymorphisms and Primary Open Angle Glaucoma in Romanian Population. *Rev Romana Med Lab.* 2015;23(1):47-58.
247. Springelkamp, H.; Iglesias, A.I.; Cuellar-Partida, G.; Amin, N.; Burdon, K.P.; van Leeuwen, E.M.; Gharahkhani, P.; Mishra, A.; van der Lee, S.J.; Hewitt, A.W.; et al. *Arhgef12* influences the risk of glaucoma by increasing intraocular pressure. *Hum. Mol. Genet.* 2015, 24, 2689–2699. [CrossRef] [PubMed]

248. Ster Anda Maria et al. Letter to the Editor: Glutathion S-transferase M1 and T1 polymorphisms in a group of Romanian glaucoma patients // Romanian Journal of Laboratory Medicine. 2015;23(4)506-510

249. Sun L, Xi B, Yu L, Gao XC, Shi DJ, et al. (2010) Association of glutathione S-transferases polymorphisms (GSTM1 and GSTT1) with senile cataract: a metaanalysis. Invest Ophthalmol Vis Sci 51: 6381–6386.

250. Takamoto, M.; Araie, M. Genetics of primary open angle glaucoma. Jpn. J. Ophthalmol. 2014, 58, 1–15. [CrossRef] [PubMed]

251. Takamoto, M.; Kaburaki, T.; Mabuchi, A.; Araie, M.; Amano, S.; Aihara, M.; Tomidokoro, A.; Iwase, A.; Mabuchi, F.; Kashiwagi, K.; et al. Common variants on chromosome 9p21 are associated with normal tension glaucoma. PLoS ONE 2012, 7, e40107. [CrossRef] [PubMed]

252. Takano, Y.; Shi, D.; Shimizu, A.; Funayama, T.; Mashima, Y.; Yasuda, N.; Fukuchi, T.; Abe, H.; Ideta, H.; Zheng, X.; et al. Association of toll-like receptor 4 gene polymorphisms in japanese subjects with primary open-angle, normal-tension, and exfoliation glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2012, 154, 825–832. [CrossRef] [PubMed]

253. Takayuki T. Changes in optic nerve head blood flow following application of tafluprost in normal subject / T. Takayuki, Y. Kiyochi, S. Motohiro [et al.] // World Glaucoma Congress: Abstract book. – Paris, 2011. – P. 130.

254. Taniguchi T. Endothelin-1 impairs retrograde axonal transport and leads to axonal injury in rat optic nerve / T. Taniguchi, M. Shimazawa, M. Sasaoka [et al.] // Curr. Neurovasc. Res. – 2006. – Vol. 3. – P. 81-88.

255. Taniguchi, T. Endothelin-1 impairs retrograde axonal transport and leads to axonal injury in rat optic nerve / T. Taniguchi, M. Shimazawa, M. Sasaoka et al. // Curr. Neurovasc. Res. - 2006. - Vol.3. - P. 81-88.

256. Temkin, V. Inhibition of ADP/ATP exchange in receptor-interacting protein-mediated necrosis / V. Temkin, Q. Huang, H. Liu et al. // Mol. Cell. Biol. - 2006. - Vol. 26, № 6. - P. 2215-2225.

257. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration:



mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res.* 2006;25: 490-513.

258. Tezel G. The role of glia, mitochondria, and the immune system in glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009. 50. (3). 1001–1012.

259. Tham, Y.C., Li, X., Wong, T.Y., Quigley, H.A., Aung, T., Cheng, C.Y., 2014. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 121, 2081-2090.

260. Thomas R. A polymorphism at codon 31 of gene p21 is not associated with primary open angle glaucoma in Caucasians / R. Thomas, G. G. Philip, M. K. Sharon [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2005. – Vol. 22. – P. 8493-8500.

261. Thorleifsson, G.; Walters, G.B.; Hewitt, A.W.; Masson, G.; Helgason, A.; DeWan, A.; Sigurdsson, A.; Jonasdottir, A.; Gudjonsson, S.A.; Magnusson, K.P.; et al. Common variants near *cav1* and *cav2* are associated with primary open-angle glaucoma. *Nat. Genet.* 2010, 42, 906–909. [CrossRef] [PubMed]

262. Unal M, Guven M, Devranoglu K, Ozaydin A, Batar B, et al. (2007) Glutathione S transferase M1 and T1 genetic polymorphisms are related to the risk of primary open-angle glaucoma: a study in a Turkish population. *Br J Ophthalmol* 91: 527–530.

263. Unal, M.; Guven, M.; Devranoglu, K.; Ozaydin, A.; Batar, B.; Tamcelik, N.; Gorgun, E.E.; Ucar, D.; Sarici, A. Glutathione s transferase m1 and t1 genetic polymorphisms are related to the risk of primary open-angle glaucoma: A study in a turkish population. *Br. J. Ophthalmol.* 2007, 91, 527–530. [CrossRef] [PubMed]

264. van Koolwijk, L.M.; Ramdas, W.D.; Ikram, M.K.; Jansonius, N.M.; Pasutto, F.; Hysi, P.G.; Macgregor, S.; Janssen, S.F.; Hewitt, A.W.; Viswanathan, A.C.; et al. Common genetic determinants of intraocular pressure and primary open-angle glaucoma. *PLoS Genet.* 2012, 8, e1002611. [CrossRef] [PubMed]

265. Vithana, E.N.; Nongpiur, M.E.; Venkataraman, D.; Chan, S.H.; Mavinahalli, J.; Aung, T. Identification of a novel mutation in the *ntf4* gene that causes primary open-angle glaucoma in a chinese population. *Mol. Vis.* 2010, 16,

1640–1645. [PubMed]

266. Wang, C.Y.; Shen, Y.C.; Wei, L.C.; Lin, K.H.; Feng, S.C.; Yang, Y.Y.; Chiu, C.H.; Tsai, H.Y. Polymorphism in the *tnf-alpha*(-863) locus associated with reduced risk of primary open angle glaucoma. *Mol. Vis.* 2012, 18, 779–785. [PubMed]

267. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014; 311:1901-11. [PMID: 24825645].

268. Wiggs J. L. Genetic etiologies of glaucoma / J. L. Wiggs// *Arch. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125, № 1. – P. 30-37.

269. Wiggs, J.L.; Kang, J.H.; Yaspan, B.L.; Mirel, D.B.; Laurie, C.; Crenshaw, A.; Brodeur, W.; Gogarten, S.; Olson, L.M.; Abdrabou, W.; et al. Common variants near *cav1* and *cav2* are associated with primary open-angle glaucoma in caucasians from the USA. *Hum. Mol. Genet.* 2011, 20, 4707–4713. [CrossRef] [PubMed]

270. Wiggs, J.L.; Yaspan, B.L.; Hauser, M.A.; Kang, J.H.; Allingham, R.R.; Olson, L.M.; Abdrabou, W.; Fan, B.J.; Wang, D.Y.; Brodeur, W.; et al. Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma. *PLoS Genet.* 2012, 8, e1002654. [CrossRef] [PubMed]

271. Wilson A. M. Gene therapy for retinal ganglion cell neuroprotection in glaucoma / A. M. Wilson, A. Di Polo // *Gene Ther.* – 2012. – Vol. 19, № 2. – P. 127-136.

272. World Health Organization. Fact Sheet: Visual impairment and blindness (accessed 17 Oct 2017).

273. Xu J.J., Sun X.H. The influence of glaucoma filtration surgery on anterior chamber associated immune deviation in mice // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2009. 45. (1). 32–37.

274. Xu S.L., Gao Z.Z., Wang Y. et al. Expression of matrix metalloproteinase and inhibitor on the scleral tissue of lamina cribrosa in rat with experimental chronic ocular hypertension // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2009. 45. (3). 260–265.

275. Yang, J. Induction of HLA-DR expression in human lamina cribrosa astrocytes by cytokines and simulated ischemia / J. Yang, P. Yang, G. Tezel et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 2001. - Vol.42. - P. 365-371.
276. Yang, P. DNA microarray analysis of gene expression in human optic nerve head astrocytes in response to hydrostatic pressure / P. Yang, O. Agapova, A. Parker et al. // *Physiol Genomics.* - 2004. - Vol.17. - P. 157-169.
277. Yao, W.; Jiao, X.; Hejtmancik, J.F.; Leske, M.C.; Hennis, A.; Nemesure, B. Evaluation of the association between opa1 polymorphisms and primary open-angle glaucoma in barbados families. *Mol. Vis.* 2006, 12, 649–654. [PubMed]
278. Ye Z, Song H (2005) Glutathione s-transferase polymorphisms (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and the risk of acute leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 41: 980–989.
279. Yildirim O, Ates NA, Tamer L, Oz O, Yilmaz A, et al. (2005) May glutathione S-transferase M1 positive genotype afford protection against primary open-angle glaucoma? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243: 327–333.
280. Yilmaz A, Tamer L, Ates NA, Yildirim O, Yildirim H, et al. (2005) Is GST gene polymorphism a risk factor in developing exfoliation syndrome? *Curr Eye Res* 30: 575–581.
281. Yorio, T. Endothelin: is it a contri. - 2002. - Vol. 11. - P. 259-270.
282. Yu A.L., Birke K., Moriniere J. et al. TGFbeta2 induces senescence-associated change in human trabecular meshwork cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. 51. (11). 5718–5723.
283. Yu Y, Weng Yu, Guo J, Chen G, Yao K. Association of Glutathione S transferases Polymorphisms with Glaucoma: A Meta-Analysis. *PloS ONE* [serial online] 2013 [cited 2015 June]8(1):e54037. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23342067>.
284. Yu, Y.; Weng, Y.; Guo, J.; Chen, G.; Yao, K. Association of glutathione s transferases polymorphisms with glaucoma: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2013, 8, e54037. [CrossRef] [PubMed]


285. Yu. Y., Weng Y., Guo J., Chen G., Yao K. Association of Glutathione S transferases Polymorphisms with Glaucoma: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 2013; 8(1): e54037.
286. Zanon-Moreno, V.; Asensio-Marquez, E.M.; Ciancotti-Oliver, L.; Garcia-Medina, J.J.; Sanz, P.; Ortega-Azorin, C.; Pinazo-Duran, M.D.; Ordovas, J.M.; Corella, D. Effects of polymorphisms in vitamin e-, vitamin c-, and glutathione peroxidase-related genes on serum biomarkers and associations with glaucoma. *Mol. Vis.* 2013, 19, 231–242. [PubMed]
287. Zanon-Moreno, V.; Ciancotti-Olivares, L.; Asencio, J.; Sanz, P.; Ortega-Azorin, C.; Pinazo-Duran, M.D.; Corella, D. Association between a slc23a2 gene variation, plasma vitamin c levels, and risk of glaucoma in a mediterranean population. *Mol. Vis.* 2011, 17, 2997–3004. [PubMed]
288. Zhang, X. Activation of the epidermal growth factor receptor in optic nerve astrocytes leads to early and transient induction of cyclooxygenase-2 / X. Zhang, A.N. Neufeld // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 2005. - Vol.46. - P. 2035-2041.

## ДОДАТКИ

## Додаток 1

Акти впровадження результатів роботи у науковій та практичній діяльності:

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
в. о. проректора з науково-педагогічної  
(учбово-методичної) роботи  
Одеського національного медичного  
університету МОЗ України,  
д. мед. н., професор Шмакова І. П.



«04» 06 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Прогнозування розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми на підставі визначення поліморфізмів генів глутатіон-S-трансферази.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Бурдей Артем В'ячеславович, Зябліцев Сергій Володимирович.
3. **Джерело інформації:** Риков С.О., Бурдей А.В., Зябліцев 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.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Одеського національного медичного університету МОЗ України.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2019 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики первинної відкритокутової глаукоми; розробити засоби прогнозування віку розвитку та прогресування глаукоми; деталізувати методи визначення генетичних поліморфізмів для діагностики глаукоми під час викладання теми «Методи діагностики в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри № 8 від 29.05.2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології  
Д. мед. н., професор

 Л.В. Венгер

## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи  
Української медичної  
стоматологічної академії  
професор, д. мед. н. Дворник В. М.

«29» 04 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Прогнозування розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми на підставі визначення поліморфізмів генів глутатіон-S-трансферази.

2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Бурдей Артем В'ячеславович, Зябліцев Сергій Володимирович.

3. **Джерело інформації:** Риков С.О., Бурдей А.В., Зябліцев 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.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Української медичної стоматологічної академії.

5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

6. **Термін впровадження:** січень 2018 – квітень 2020 року.

7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики первинної відкритокутової глаукоми; розробити засоби прогнозування віку розвитку та прогресування глаукоми; деталізувати методи визначення генетичних поліморфізмів для діагностики глаукоми під час викладання теми «Методи діагностики в офтальмології».

**Протокол засідання кафедри № 18 від 27 квітня 2020 року.**

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри оториноларингології  
з офтальмологією  
д. мед. н., професор

Безкоровайна І. М.

## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Перший проректор  
Національної медичної  
академії післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика  
член-кор. НАМН України,  
професор Вдовиченко Ю.П.



«03» 04 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Прогнозування розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми на підставі визначення поліморфізмів генів глутатіон-S-трансферази.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Бурдей Артем В'ячеславович, Зябліцев Сергій Володимирович.
3. **Джерело інформації:** Риков С.О., Бурдей А.В., Зябліцев 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.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2019 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики первинної відкритокутової глаукоми; розробити засоби прогнозування віку розвитку та прогресування глаукоми; деталізувати методи визначення генетичних поліморфізмів для діагностики глаукоми під час викладання теми «Методи діагностики в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри №4 від 01 квітня 2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології  
д. мед. н., професор

Риков С.О.

## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Перший проректор  
 з науково-педагогічної роботи та  
 післядипломної освіти  
 Національного медичного  
 університету імені О. О. Богомольця  
 МОЗ України,  
 професор Кучин Ю.Л.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Прогнозування розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми на підставі визначення поліморфізмів генів глутатіон-S-трансферази.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Бурдей Артем В'ячеславович, Зяблицев Сергій Володимирович.
3. **Джерело інформації:** 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.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2019 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики первинної відкритокутової глаукоми; розробити засоби прогнозування віку розвитку та прогресування глаукоми; деталізувати методи визначення генетичних поліморфізмів для діагностики глаукоми під час викладання теми «Методи діагностики в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри № 14 від 10.06.2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології  
 Національного медичного університету  
 імені О. О. Богомольця МОЗ України  
 д. мед. н., доцент

Д. Г. Жабоедов



## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи

ДЗ «Дніпропетровська медична академія

МОЗ України»

д. мед. н., професор

Науменко Л. Ю.



*Л. Ю. Науменко*  
«17» 06 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Прогнозування розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми на підставі визначення поліморфізмів генів глутатіон-S-трансферази.

2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Бурдей Артем В'ячеславович, Зябліцев Сергій Володимирович.

3. **Джерело інформації:** Риков С.О., Бурдей А.В., Зябліцев 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.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

6. **Термін впровадження:** січень 2019 – квітень 2020 року.

7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики первинної відкритокутової глаукоми; розробити засоби прогнозування віку розвитку та прогресування глаукоми; деталізувати методи визначення генетичних поліморфізмів для діагностики глаукоми під час викладання теми «Методи діагностики в офтальмології».

8. **Протокол засідання кафедри № 20 від 12.06. 2020 року.**

Професор кафедри  
офтальмології  
д. мед. н., професор

В.М. Сакович

## Продовження додатку 1



ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького  
академік НАМН Українипроф. Б.С. Зіменковський  
"12" "03" 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Прогнозування розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми на підставі визначення поліморфізмів генів глутатіон-S-трансферази.

2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Бурдей Артем В'ячеславович, Зябліцев Сергій Володимирович.

3. **Джерело інформації:** Риков С.О., Бурдей А.В., Зябліцев 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.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

6. **Термін впровадження:** січень 2018 – березень 2020 року.

7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики первинної відкритокутової глаукоми; розробити засоби прогнозування віку розвитку та прогресування глаукоми; деталізувати методи визначення генетичних поліморфізмів для діагностики глаукоми під час викладання теми «Методи діагностики в офтальмології».

8. **Протокол засідання кафедри № 9 від 10 березня 2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології ФПДО  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького,  
д.мед.н., проф.

Гудзь А.С.

## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ТОВ «Британський  
офтальмологічний центр»

Жук А.М.



03 \_\_\_\_\_ 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування швидкості розвитку та прогресування первинної відкритокутової глаукоми.
2. **Установа – розробник, автори:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Бурдей Артем Вячеславович, Могілевський Сергій Юрійович, Зяблицев Сергій Володимирович.
1. **Джерело інформації:** 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;  
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;
2. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «Британський офтальмологічний центр»
3. **Форми впровадження:** Матеріали роботи використовуються в клінічній практиці при діагностиці і прогнозуванні розвитку первинної відкритокутової глаукоми.
4. **Термін впровадження:** серпень-грудень 2019 р.
5. **Ефективність:** Впровадження дозволило підвищити ефективність діагностики первинної відкритокутової глаукоми; розробити засоби профілактики та підвищити результати лікування первинної відкритокутової глаукоми на підставі визначення показників швидкості розвитку і прогресування ПВКГ на етапі, коли у пацієнта відсутні початкові ознаки захворювання.
6. **Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря

з організаційно-методичної роботи

к. мед. н.

Щадних М.О.

## Додаток 2

### 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 (Форма участі – публікація тез, стендова доповідь)

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 (Форма участі – публікація тез, стендова доповідь)